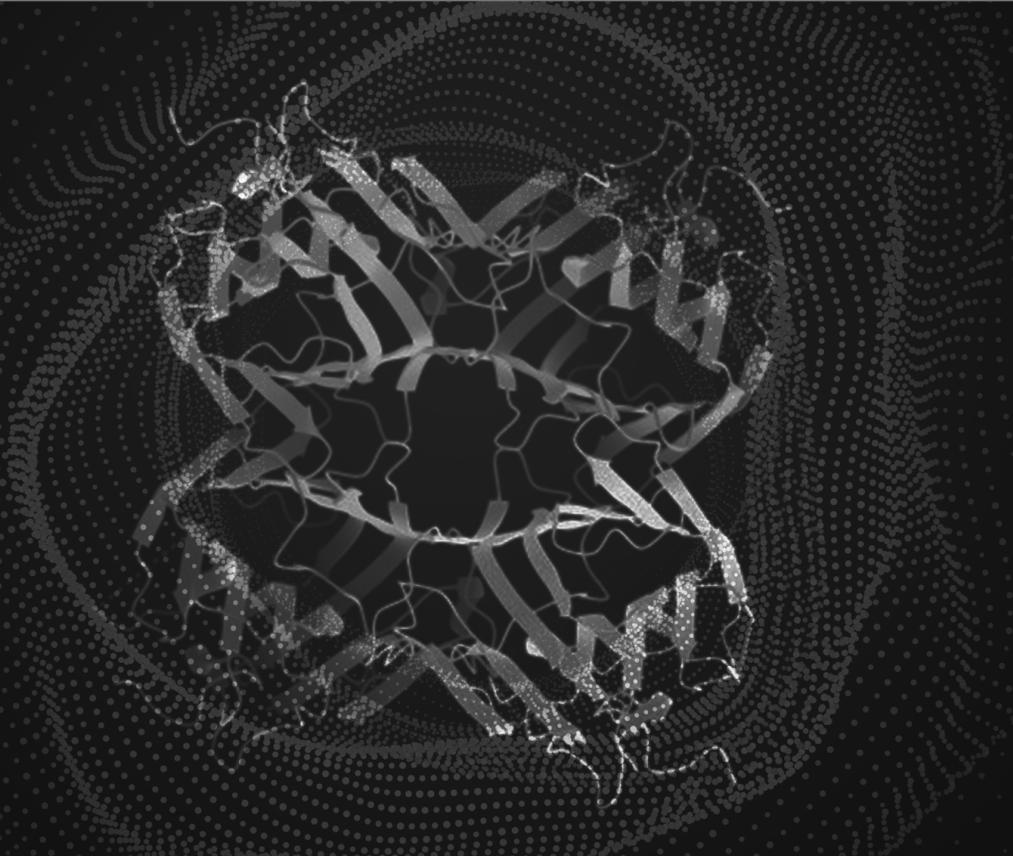
Mário Luan Silva de Medeiros

AÇÃO NEMATICIDA DE LECTINAS DE *Moringa oleifera*

Ano 2023

Mário Luan Silva de Medeiros

AÇÃO NEMATICIDA DE LECTINAS DE *Moringa oleifera*

Ano 2023

Editora chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora executiva
Natalia Oliveira
Assistente editorial
Flávia Roberta Barão
Bibliotecária
Janaina Ramos
Projeto gráfico
Camila Alves de Cremo
Ellen Andressa Kubisty
Luiza Alves Batista
Nataly Evilin Gayde
Thamires Camili Gayde
Imagens da capa
RCSB.org
Edição de arte
Luiza Alves Batista

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Ação nematicida de lectinas de Moringa oleifera

Diagramação: Ellen Andressa Kubisty
Correção: Yaiddy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: O autor
Autor: Mário Luan Silva de Medeiros

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M488 Medeiros, Mário Luan Silva de
Ação nematicida de lectinas de Moringa oleifera / Mário Luan Silva de Medeiros. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-1802-3
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.023230410

1. Biomoléculas. I. Medeiros, Mário Luan Silva de. II. Título.

CDD 574.192

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DO AUTOR

O autor desta obra: 1. Atesta não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao conteúdo publicado; 2. Declara que participou ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certifica que o texto publicado está completamente isento de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirma a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhece ter informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autoriza a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access, desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce,* ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece a todos os profissionais colaboradores que tanto contribuíram de diferentes formas para o desenvolvimento científico, permintindo o pensamento crítico na geração desta obra.

À Professora Dra. Michele Dalvina Correia da Silva, da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), pela grande contribuição na orientação do trabalho de tese, o qual derivou a construção desta obra.

À Professora Dra. Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra, da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA).

Aos Professores da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Dra. Luana Cassandra Breitenbach Barroso Coelho, Dra. Patrícia Maria Guedes Paiva e Dr. Thiago Henrique Napoleão.

Ao Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular (PMBqBM), que aprovou o desenvolvimento de um projeto de tese a partir do qual esta obra foi construída.

À Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN), pelo trabalho realizado na Pós-Graduação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular (SBBq), por acreditarem e investirem, das formas possíveis, na formação de bons profissionais capazes de contribuir para o desenvolvimento da ciência no Brasil.

Mário Luan Silva de Medeiros

A problemática do parasitismo gastrintestinal em pequenos ruminantes é a maior causa de danos à saúde animal no mundo, principalmente quando se trata de regiões tropicais e subtropicais, sendo a economia drasticamente afetada (HOSTE *et al.*, 2012; VIEIRA, 2005). O nematoide da espécie *Haemonchus contortus* é considerado o de maior patogenicidade e de infectabilidade, principalmente por apresentar hábito hematófago, causando edema, anemia, emagrecimento e até morte (SOTOMAIOR *et al.*, 2009). Além disso, o uso indiscriminado e a falta efetiva da correta administração (boas práticas operacionais) dos anti-helmínticos sintéticos se somam ao aumento de nematoides resistentes. Os anti-helmínticos sintéticos também apresentam um grau residual, para o animal e para o ambiente, preocupante frente à comunidade científica e popular (HOSTE *et al.*, 2012).

Atrelado à problemática das parasitoses em pequenos ruminantes, o fator de resistência aos químicos sintéticos (além do seu grau residual) instiga a busca por controles alternativos ao uso de anti-helmínticos sintéticos. Atualmente, pesquisas voltadas ao uso de biomoléculas do tipo lectinas para tal fim vêm sendo desenvolvidas e ampliadas (BATISTA *et al.*, 2018; HEIM *et al.*, 2015; MEDEIROS *et al.*, 2018; MEDEIROS *et al.,* 2013; RÍOS-DE ÁLVAREZ *et al.*, 2012).

Lectinas são proteínas de origem não imune com atividade hemaglutinante e com sítios não catalíticos capazes de se ligarem reversivelmente a componentes de células, como carboidratos e também a glicoproteínas (PEUMANS; VAN DAMME, 1995; SHARON, 2007); apresentam diversas aplicações biológicas, como atividade anticâncer (MONTE *et al.*, 2014), anti-inflamatória (ARAÚJO *et al.*, 2013), leishmanicida (AFONSO-CARDOSO *et al.,* 2011), antimicrobiana (MOURA *et al.*, 2015), antiparasitária (RÍOS-DE ÁLVAREZ *et al.*, 2012) e inseticida (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Estudos de Ríos-de Álvarez *et al.* (2012), Heim *et al.* (2015), Medeiros *et al.* (2018), Batista *et al.* (2018), Medeiros *et al.* (2020), Almeida *et al.,* (2022) e Medeiros *et al.* (2023), evidenciaram o potencial anti-helmíntico de lectinas, isoladas de vegetais e de fungos, sobre nematoides gastrintestinais (NGI) de pequenos ruminantes, em diferentes estágios de desenvolvimento.

A espécie *Moringa oleifera* Lamarck 1785 é um arbusto, conhecido popularmente como moringa (KUET, 2017), o qual apresenta, em suas sementes, proteínas do tipo lectinas (como a cMoL, WSMoL e MoL). Entre suas lectinas, destacam-se a WSMoL (*Water Soluble Moringa oleifera Lectin*), com peso molecular em torno de 60 kDa, e a cMoL (*coagulant Moringa oleifera Lectin*), uma lectina catiônica de 30 kDa. Estas lectinas já apresentaram efeitos diversos como coagulante, bactericida, inseticida e nematicida (COELHO *et al.*, 2009;

FERREIRA *et al.*, 2011; LUZ *et al.*, 2013; MEDEIROS *et al.*, 2018; MOURA *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2009; SANTOS *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2014).

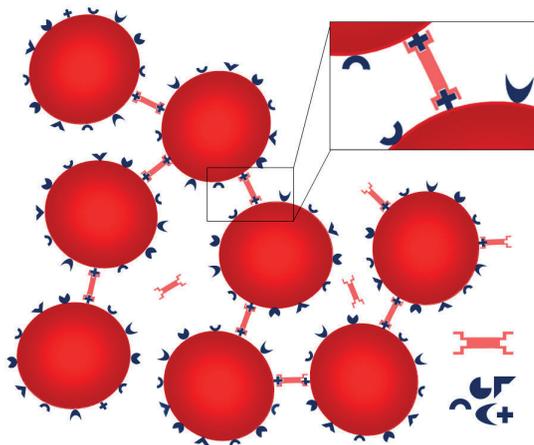
Metodologias *in vitro* e *in vivo* estão atreladas à identificação de novos princípios ativos, bem como a ferramentas de biologia molecular, auxiliando na interpretação dos efeitos sistemáticos de moléculas sobre a eclodibilidade, a alimentação, a motilidade e o desenvolvimento larval de NGI (CHAGAS *et al.,* 2011; GEARY, 2016).

Esta obra é um recorte do estudo intitulado "*AÇÃO NEMATICIDA DAS LECTINAS WSMoL E cMoL DE Moringa oleifera SOBRE Haemonchus contortus*", fruto do doutoramento do autor Mário Luan Silva de Medeiros. Dessa forma, esta obra, que está baseada na utilização de biomoléculas como lectinas, busca contribuir com as necessidades de desenvolvimento de estratégias de controle dos nematoides gastrintestinais da espécie *Haemonchus contortus*, bem como evidenciar o potencial biológico de proteínas do tipo lectinas.

SUMÁRIO

LECTINAS: UMA VISÃO BIOLÓGICA

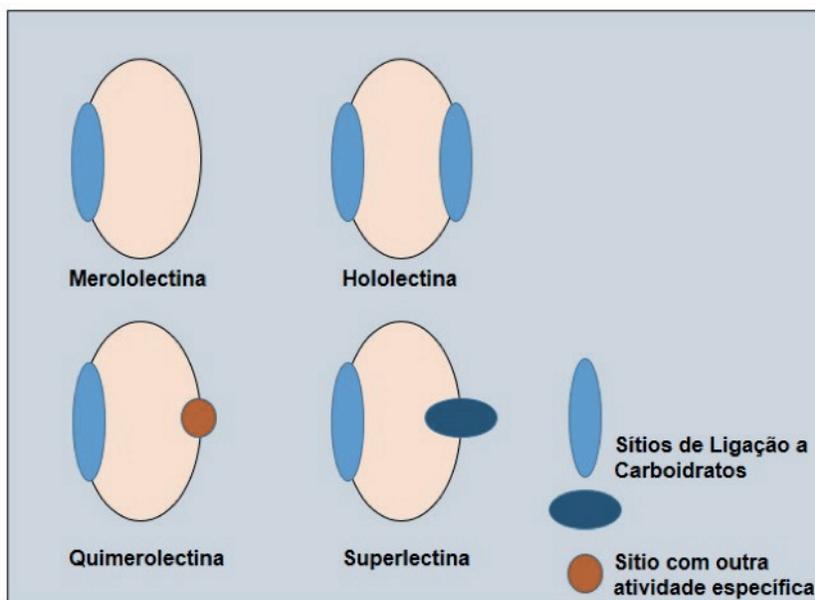
O termo "lectina" foi utilizado, inicialmente, em 1954, pelos autores Boyd e Shapleigh, por terem verificado a capacidade das mesmas em diferenciar células sanguíneas do sistema ABO (BOYD; SHAPLEIGH, 1954). Essa capacidade permite a dectecção de lectinas em ensaios de hemaglutinação com eritrócitos humanos ou de outras espécies, sendo de fácil aplicabilidade à triagem dessas biomoléculas (Figura 1).

Figura 1: Detecção da presença de lectina pelo ensaio de hemaglutinação com eritrócitos humanos ou de outras espécies.

Circulos avermelhados representam os eritrócitos; estruturas em azul representam os carboidratos na superfície dos eritrócitos; estruturas em bege representam uma lectina. Fonte: Adaptado de Santos, A.F.S. *et al.,* 2014.

Peumans e Van Damme (1995) e Van Damme *et al.* (1998) classificaram as lectinas em quatro grupos principais quanto à estrutura: as merolectinas; as hololectinas; as quimerolectinas e as superlectinas. A característica de especificidade das lectinas foi associada a uma região da proteína chamada de domínio de reconhecimento a carboidrato (DRC) ou domínio ligante; esta característica é utilizada para a classificação das lectinas quanto à estrutura e especificidade a carboidratos.

As lectinas agrupadas como merolectinas apresentam um baixo peso molecular e não apresentam a capacidade de aglutinar eritrócitos, por conterem um único DRC. Como exemplo desse grupo, pode-se citar a lectina isolada do látex da seringueira, a heveína. A classe das hololectinas é considerada a maior classe, em relação ao isolamento a partir de vegetais, sendo constituída pelas lectinas que apresentam dois ou mais sítios de ligação a carboidratos, idênticos ou similares. Estes se ligam ao mesmo tipo de carboidrato ou de estruturas homólogas, sendo assim capazes de aglutinar células ou precipitar glicoconjugados. Um exemplo desse grupo é a Concanavalina A, ou ConA, isolada da

espécie vegetal *Canavalia ensiformes* (ZANETTI, 2007). As quimerolectinas s*ão as* lectinas que possuem pelo menos dois tipos de domínios funcionais diferentes, com atividades biológicas não similares, apresentando um ou dois DRC (VAN DAMME *et al.,* 1998). Um exemplo de quimerolectina é a ricina, isolada das sementes da *Ricinus communis* L. (ZANETTI, 2007). Por fim, o grupo de lectinas que apresentam dois domínios de ligação estruturalmente diferentes e que reconhecem carboidratos diferentes é classificado como superlectinas (VAN DAMME *et al.,* 1998). Como exemplo, pode-se citar a lectina da *Tulipa gesneriana* L., a TGL (Figura 2) (ODA *et al.,* 1987).

Figura 2: Classificação estrutural das lectinas em merolectina, hololectina, quimerolectina e superlectina.

Fonte: Ilustração adaptada de Medeiros e Silva (2019). Ilustração construída a partir de informações obtidas de Peumans e Van Damme, 1995.

As lectinas também são classificadas quanto à especificidade ao ligante, em ligantes de manose/glicose, manose/maltose, manose, galactose/N-acetilgalactosamina, N-acetilglicosamina/N-acetilglicosamina, fucose e ácido siálico (VAN DAMME *et al.,* 1998).

As lectinas são distribuídas em todos os organismos (vegetais, animais, fungos, bactérias e vírus), desempenhando papel biológico diferenciado para cada espécie (PEUMANS; VAN DAMME, 1995).

Em vegetais, a lectina da espécie *Ricinus communis* (conhecida popularmente como mamona), a ricina, foi a primeira a ser isolada, por Hermann Stillmark, em 1888. Essa lectina apresenta um peso molecular de 65 kDa, com especificidade a N-acetilglicosamina,

a galactose, a glicolipídeos e a glicoproteínas (WORBS *et al.*, 2015).

Acredita-se que as lectinas presentes em vegetais estão associadas a atividades de reserva, proteção contra patógenos microscópicos e predadores em geral (PEUMANS; VAN DAMME, 1995). Porém, pouco se sabe a respeito das vias de efeito dessas biomoléculas em relação à funcionalidade nos organismos que as detêm.

Diante desses fatos, a bioprospecção de proteínas do tipo lectinas vem se ampliando na comunidade científica com muitas pesquisas envolvendo diversas aplicações biológicas, como efeito imunomodulador (DIAS *et al.*, 2016), inseticida (COELHO *et al.*, 2009), anti-inflamatória (ARAÚJO *et al.*, 2013), antimicrobiana (FERREIRA *et al.*, 2011; MOURA *et al.*, 2015) e anti-helmíntica (MEDEIROS *et al.*, 2018), contribuindo assim para o desenvolvimento da ciência, tecnologia e inovação no país.

Aplicações Biotecnológicas

As propriedades bioquímicas das lectinas têm possibilitado um grande arsenal de aplicações biológicas em diversas áreas de pesquisa, contribuindo com diferentes estudos no mundo todo.

Peumans e Van Damme (1995) já relataram lectinas de plantas com atividade antiviral, reportando efeitos de inibição do processo de infecção e replicação; atividade antibacteriana, sendo citada uma relação entre glicoconjugados e proteínas específicas a carboidratos na extrutura externa de bactérias; atividade antifúngica, baseando-se em ligação de lectinas com carboidratos da superfície desses organismos, havendo alteração na estrutura e/ou permeabilidade da parede celular, principalmente no que diz respeito às lectinas ligadoras de quitina; atividade inseticida, sendo efeito evidenciado pela ligação de lectinas no trato digestivo e a células ricas em glicoproteínas.

Em um levantamento realizado em bases de dados como (PubMed – *U.S. National Library of Medicine*), entre os anos de 2008 e 2018, utilizando o termo de busca *lectin*, foi observado um total de 34.607 artigos, sendo que 2.772 eram artigos de revisão. Algumas das muitas revisões tratam dos efeitos biológicos diversos dessas biomoléculas com atividade antibacteriana, antifúngica, antiviral, anticâncer, inseticida e antiparasítica (Tabela 1).

Tabela 1: Aplicações e efeitos biológicos de lectinas descritos em artigos de revisão.

Aplicação	**Efeito biológico**	**Referências**
Antibacteriana	Reconhecimento de epítopos de glicano na superfície das células, inibição de crescimento; interação com glicoproteínas, peptidioglicanos, lipopolissacarídeos e ácido teicurônico.	(COELHO *et al.*, 2018)
Antifúngica	Interações com carboidratos presentes na superfície das células fúngicas. Ligação à quitina presente na parede celular com desestabilidade morfológica.	(PEUMANS; VAN DAMME, 1995)
Antiviral	Interações com proteínas e glicoproteínas do envelope viral e intereferência na glicosilação de proteínas do envelope viral.	(MITCHELL; RAMESSAR; O'KEEFE, 2017)
Anticâncer	Diagnóstico e terapêutica. Efeito citotóxico, antiproliferativo, apoptótico via caspases, inibição da angiogênese.	(ESTRADA-MARTÍNEZ *et al.*, 2017)
Inseticida	Interação com diferentes glicoproteínas e glicanos, interferindo em processos fisiológicos. Resistência a atividade de enzimas proteolíticas digestivas; interação à membrana peritrófica com microfibrilas de quitina.	(LAGARDA-DIAZ; GUZMAN-PARTIDA; VAZQUEZ-MORENO, 2017; MACEDO; OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2015)
Antiparasítica	Identificação de parasitas, reconhecimento de moléculas de carboidratos na superfície celular; podendo causar interferência química ou de processos biológicos.	(IORDACHE *et a*l., 2015)

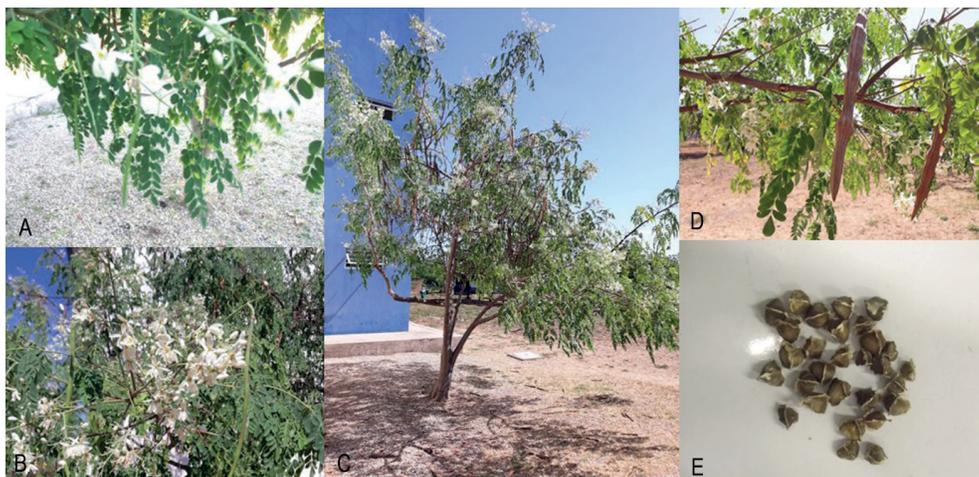
Tabela construída tomando como base informações contidas em artigos de revisão listados na coluna denominada "Referências".

Esses dados mostram a grande diversidade de aplicações biotecnológicas de lectinas isoladas de diversos organismos, validando o seu potencial de aplicabilidade a múltiplas áreas de pesquisa e de contribuição para a comunidade científica, como temática presente em milhares de publicações.

Moringa oleifera: ASPECTOS GERAIS

A espécie *Moringa oleifera* é uma planta arbustiva originária do Sul da Ásia, crescida no noroeste da Índia e cultivada em diversos países (como Brasil, Argentina, Afeganistão, África e Paraguai). Descrita por Lamarck em 1785 e pertencente à família *Moringaceae* (a qual é formada por mais de 14 espécies), a moringa, árvore dos milagres, árvore da vida (como é conhecida, popularmente, a depeder da região de cultivo), apresenta diversas utilidades apontadas pela comunidade popular, bem como verificadas pela comunidade científica (KANSAL; KUMARI, 2014; YADAV *et al.,* 2013).

Pertencente ao gênero *Moringa*, esse sendo formado por 13 espécies (*M. oleifera, M. arborea, M. borziana, M. concanensis, M. drouhardii, M. hildebrandtii, M. longituba, M. ovalifolia, M. peregrine, M. rivae, M. ruspoliana, M. pygmaea* e *M. stenopetala*), a *M. oleifera* apresenta características morfológicas expressivas, como altura média de 2-5 metros, folhas pequenas e esverdeadas, formando ramos, flores de cor branco-amarelada de, aproximadamente, 1,5 cm de largura e 2,5 cm de comprimento, caule cinza esbranquiçado e sementes redondas ou triangulares, fechadas com uma casca fina acastanhada e protegidas por vagens longas, finas e amarronzadas (Figura 3) (FALOWO *et al.*, 2018).

Figura 3: Planta *Moringa oleifera* e suas partes.

A – folhas; B – flores; C – árvore completa; D – vagem; E – sementes. Fonte: Fotos do Autor, 2023.

Composição Química

Um largo número de compostos químicos identificados nos tecidos da *M. oleifera* confirma a riqueza de possíveis aplicações, aqui com destaque para o seu potencial na tecnologia de alimentos.

Nutricionalmente, *M. oleifera* é atribuída a uma fonte de mais de 90 compostos

nutricionais, sendo que as proteínas comportam a maior percentagem, somada a diversos aminoácidos, lipídios, carboidratos, fibras, minerais (cálcio, magnésio, sódio, potássio, ferro, zinco, fósforo, enxofre e cobre) e vitaminas (A, complexo B, C e E). A tabela 1.2 mostra os principais componentes nutricionais representativos encontrados em alguns tecidos da *M. oleifera* (BRILHANTE *et al.*, 2017).

Tabela 2: Principais macronutrientes encontrados nas folhas, sementes e vagens da *Moringa oleifera*, expressos em gramas.

Nutrientes	**Partes da *Moringa oleifera***		
	Folhas	**Sementes**	**Vagens**
Proteínas	25-30,3	29,4-38,3	6,7-43,5
Lipídios	0,1-10,6	30,8-41,2	0,1-5,1
Carboidratos	0,1-43,9	0,1-21,1	0,1-38,2
Fibras	0,1-28,5	0,1-7,2	0,1-27

Fonte: Adaptado de Brilhante *et al.,* 2017.

Propriedades Biológicas

Diversos tecidos da *M. oleifera* já foram avalidos quanto aos seus potenciais biológicos, apresentando um enorme arsenal de aplicações (Tabela 3). Por exemplo, as suas folhas e flores são utilizadas para a preparação de chás, para tratar problemas respiratórios; além disso, são ricas em minerais como o potássio e o cálcio (PRICE, 2007). As suas sementes são utilizadas em processos de floculação de material orgânico e de microrganismos em águas; essas águas, após tratamento com as sementes da moringa, se tornam apropriadas para o consumo humano e para a agricultura (KALOGO *et al.,* 2000).

De acordo com uma breve pesquisa realizada no banco de dados de patentes *World Intellectual Property Organization,* observou-se um total de 130 depósitos de patentes com o termo Moringa, relatando uma gama de aplicações de partes da moringa em todo o mundo. Já no banco de dados do INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial), foram encontrados 15 depósitos de patentes utilizando o mesmo termo.

Tabela 3. Propriedades biológicas analisadas em diferentes tecidos da *Moringa oleifera.*

Tecido da *Moringa oleifera*	Atividade biológica
Folhas	Antiaterosclerotico Anti-inflamatório Anticâncer Antimicrobiano Antioxidante Hepatoprotetor Hipocolesterolemia Hipoglicemiante Hipolipidemia Imunomodulador Nefroprotetor Neuroprotetor
Sementes	Anti-inflamatório Anti-câncer Antimicrobiano Antioxidante Antitumoral Imunomodulador
Flores	Antimicrobiano Hepatoprotetor Nefroprotetor
Raízes	Anti-inflammatorio Antimicrobiano Hepatoprotetor Nefroprotetor
Vagens	Anticâncer Anti-inflamatorio Antimicrobiano Antioxidante Hipocolesterolemia

Fonte: Adaptado de Brilhante *et al.,* 2017.

Muitos outros compostos já foram isolados na *M. oleifera*, sendo classificados como metabólitos secundários e somando mais de 200 compostos (como terpenos, hidrocarbonetos, álcoois, aldeídos, cetonas, ácidos graxos e outros). Muitos desses isolados foram descritos com atividades biológicas diversas, como antioxidantes, antimicrobianos, antivirais, antileucêmico, antianêmico, anti-inflamatório, antifúngico, anticâncer, antiulcerativa e antipirética (FALOWO *et al.*, 2018). Dessa forma, despertou-se o interesse na comunidade cientifica, em se desvendar e elucidar os diversos efeitos biológicos dos tecidos da *M. oleifera*, em avaliações de caráter quantitativo e experimental. Dos tecidos da *M. oleifera* já foram isoladas algumas proteínas, como a lectina WSMoL (SANTOS *et al.,* 2005), a lectina cMoL (SANTOS *et al.*, 2009), a lectina MoL (KATRE *et al.,* 2008), a lectina WSMoLc (OLIVEIRA, A. *et al.,* 2016) e a lectina MoSL (ASADUZZAMAN *et al.*, 2018), a proteína *Inibidor de protease* (BIJINA *et al.*, 2011), a proteína MoFTI (PONTUAL *et al.*, 2014) e a proteína Mo-CBP_3 (GIFONI *et al.*, 2012). Foi então verificada a presença de diversas macromoléculas e, em especial, de proteínas do tipo lectinas.

LECTINAS DA *Moringa oleifera*: A SOLÚVEL EM ÁGUA (WSMoL) E A COAGULANTE (cMoL)

WSMoL foi isolada por Santos *et al.* (2005) e apresenta alta solubilidade em meio aquoso, sendo por isso nomeada como *Water Soluble Moringa oleifera Lectin*. Apresenta atividade hemaglutinante (AH) dependente de domínio de ligação a carboidratos e afinidade ao polissacarídeo quitina, sendo reduzida com a presença de frutose e da glicoproteína tiroglobulina.

Com atividade otimizada em pH ácido (4,5), a lectina WSMoL é caracterizada como uma proteína ácida (pI 5.5; aniônica), com sequências peptídicas semelhantes a outras proteínas isoladas da *M. oleifera* (a MO2.1 e MO2.2, conforme depositado no banco de dados NCBInr - número de identificação gil127215) (COELHO *et al.*, 2009; GASSENSCHMIDT *et al.,* 1995; SANTOS *et al.,* 2005). Moura *et al.* (2016) mostraram que a WSMoL é um polipeptídio oligomérico que contém três bandas de 30, 20 e 10 kDa, respectivamente, apresentando assim 60 kDa de massa molecular.

A cMoL foi isolada por Santos *et al.* (2009), com a utilização de cromatografia de afinidade em coluna de guaran e com um rendimento de 59 %; apresenta atividade hemaglutinante otimizada na presença de Ca^{2+}, K^{+} e Mg^{2+}, em faixa de pH de 4 a 9, é termoestável a 100 ºC, sendo considerada uma proteína básica (catiônica; pI 11.67), com uma massa molecular nativa de 30 kDa, com 101 aminoácidos e com 81 % de similaridade a uma proteína floculante de *M. oleifera* a M.O2.1. A cMoL é um trímero de subunidades de 11,928 Da, possuindo afinidade com a ovalbumina, azocaseína, asialofetuína e a galactose, considerados inibidores da sua AH. É denominada cMoL por apresentar atividade coagulante (*coagulant Moringa oleifera Lectin*) (LUZ *et al.*, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2011; PAIVA *et al.*, 2011).

Na WSMoL e na cMoL, atividades biológicas foram verificadas em experimentos diversos (como inseticida, anti-helmíntica, coagulante, bactericida) (Tabela 4), evidenciando o potencial biotecnológico dessas biomoléculas.

Tabela 4: Lectinas isoladas da espécie *Moringa oleifera* e suas atividades biológicas.

Lectina	***Tecido***	***Atividade Biológica***	***Referências***
WSMoL	Sementes	Inseticida	(AGRA-NETO *et al*., 2014; ALVES *et al*., 2020; COELHO *et al*., 2009; OLIVEIRA, A. *et al*., 2020; PAIVA *et al*., 2011; SANTOS, N. *et al*., 2012; SANTOS, N. *et al*., 2014; SANTOS, N. *et al*., 2020)
		Coagulante	(FERREIRA *et al*., 2011; MOURA *et al*., 2016)
		Bactericida	(CORIOLANO *et al*., 2020; MOURA *et al*., 2015; MOURA *et al*., 2017)
		Antifúngica	(SANTOS, L. *et al*., 2021)
		Não tóxica em células de mamífero	(ARAÚJO *et al*., 2013; BARROS *et al*., 2021; YURRE *et al*., 2020)
		Efeito hipoglicemiante	(VERA-NUÑEZ *et al*., 2021)
		Não genotóxica *in vitro*	(ROLIM *et al*., 2011)
		Anti-helmíntico	(MEDEIROS *et al*., 2018; MEDEIROS *et al*., 2020; MEDEIROS *et al*., 2023)
		Imunomodulador	(CORIOLANO *et al*., 2018)
		Efeito ansiolítico	(PATRIOTA *et al*., 2023)
cMoL	Sementes	Coagulante	(SANTOS *et al*., 2009)
		Inseticida	(OLIVEIRA *et al*., 2011; PAIVA *et al*., 2011)
		Anticoagulante	(LUZ *et al*., 2013)
		Anti-helmíntico	(MEDEIROS *et al*., 2018; MEDEIROS *et al*., 2020)
		Potencial imunossupressor	(ARAÚJO *et al*., 2013)
		Propriedades anticâncer	(LUZ *et al*., 2017)
		Não tóxica em células de mamífero	(BARROS *et al*., 2021)
MoL	Sementes	____________	(KATRE *et al*., 2008)
MOSL	Sementes	Propriedades anticâncer	(ASADUZZAMAN *et al*., 2018)
WSMoLc	Torta de sementes	Inseticida	(OLIVEIRA, A. *et al*., 2016; OLIVEIRA, A. *et al*., 2023)

WSMoL (Water Soluble *Moringa oleifera* Lectin); cMoL (coagulant *Moringa oleifera* Lectin); MoL (*Moringa oleifera* Lectin); MoSL (*Moringa oleifera* seeds lectin); WSMoLc ((Water Soluble *Moringa oleifera* Lectin seed cake).

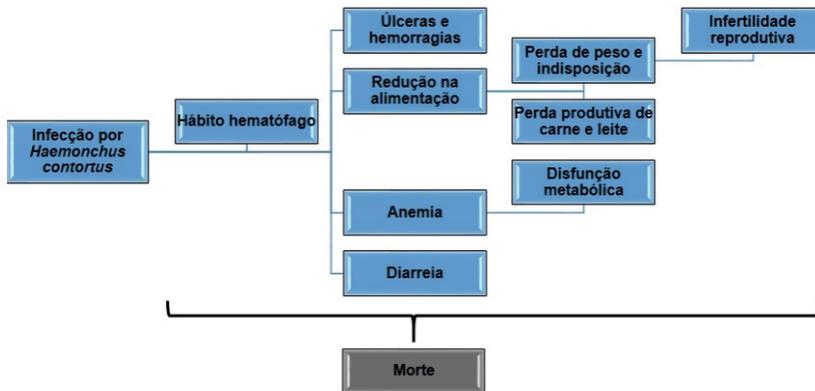
É notório o arsenal de aplicações biológicas, evidenciadas experimentalmente, das lectinas obtidas das sementes da *M. oleifera*, demonstrando que é promissora sua avaliação quanto a outras aplicabilidades.

Haemonchus contortus: BIOLOGIA DO NEMATOIDE

A ovinocaprinocultura representa um montante de milhões de reais na produção animal em todo o mundo. Esse número é representado, principalmente, em termos de produção, por países tropicais e subtropicais, como o Brasil, no qual é estimado que exista um total de 14 milhões de animais, sendo as regiões do Nordeste (Ceará, Bahia, Pernambuco e Piauí) e do Sul (Rio Grande do Sul) as que comportam um maior número. Com a expansão comercial desse sistema de produção no Brasil, o Ministério da Agricultura, por meio do Programa Nacional de Sanidade dos Caprinos e Ovinos – PNSCO, tem buscado a adoção de medidas sanitárias e de vigilância sanitária em defesa da saúde desses animais (MAPA, 2017; SIMPLÍCIO *et al.,* 2003). Porém, problemas de parasitoses gastrintestinais continuam sendo a principal causa de danos à saúde dos pequenos ruminantes em todo o mundo, causando a perda de carne, leite e pele, os principais produtos comercializados desses animais; além de bilhões de dólares anuais (KNOX *et al.*, 2012; ROEBER; JEX; GASSER, 2013; VIEIRA, 2005).

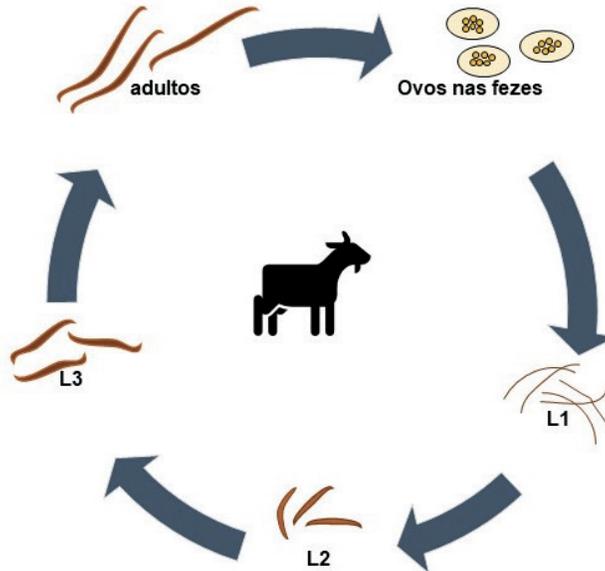
Diversos parasitos gastrintestinais estão presentes nas infecções dos pequenos ruminantes (*Haemonchus contortus*, *Strongyloides papillosus*, *Trichostrongylus colubriformis* e *Oesophagostomum colubianum*), havendo destaque para a espécie *Haemonchus contortus* (HOUNZANGBE-ADOTE *et al*., 2005; VIEIRA, 2005).

A espécie *H. contortus* (Rudolphi, 1803) é do filo *Nematoda*, da classe *Secementea*, da ordem Strongylida, da família Trichostrongylidae e do gênero *Haemonchus*, sendo considerada, pela maioria dos especialistas na área da parasitologia, como a de maior prevalência nas infecções (cerca de 80% do total do *pool* de parasitos presentes na infecção animal). O *H. contortus* causa maiores danos à saúde animal, principalmente por apresentar hábito hematófago, provocando o surgimento de úlceras, hemorragia, anemia, perda de peso, infertilidade reprodutiva, diarreia, perda produtiva de carne e leite e, em alguns casos, a incidência de mortalidade também pode ser observada. Além disso, o parasito secreta proteases hemolíticas, que causam danos fisiológicos ao animal (Figura 4) (AROSEMENA *et al.,* 1999; SENDOW, 2003).

Figura 4: Patogêneses relacionadas à infecção de pequenos ruminantes com *Haemonchus contortus*.

Fonte: Ilustração do Autor, 2023.

Essa espécie é encontrada em regiões tropicais, montanhosas e frias, apresentando uma grande capacidade adaptativa, o que dificulta mais ainda a sua eliminação. Morfologicamente, o *H. contortus* apresenta-se como um nematóide de corpo cilíndrico, avermelhado e de 10-30 mm de comprimento (sendo as fêmeas maiores que os machos). Possui uma cutícula formada por três camadas (composta, principalmente, por colágeno), havendo quatro mudanças de cutícula durante o seu ciclo de vida. Essa cutícula lhe confere a resistência ao ambiente, bem como motilidade e capacidade de infecção (proteção contra enzimas digestivas) no hospedeiro (CRAIG; ISAAC; BROOKS, 2007; SENDOW, 2003).

O ciclo de vida (de 14 a 21 dias) é caracterizado por duas fases: uma fase parasitária e outra de vida livre. As fêmeas depositam cerca de 5,000 a 10,000 ovos por dia no abomaso do hospedeiro, sendo então evacuados junto com as fezes do animal. Os ovos medem cerca de 78 x 45 μm e eclodem em poucos dias à temperatura de verão (aproximadamente 27 ºC). Após a eclosão, as larvas juvenis se alimentam de bactérias no estrume, passando pela mudança de cutícula duas vezes até o estágio larval L3 (tempo de 4 a 6 dias). A larva L3 mede cerca de 0,69 mm; ela permanece na pastagem e, ao ser ingerida pelo ruminante, migra para o abomaso e penetra a camada epitelial, se desenvolvendo para o estágio larval L4. As condições ambientais no hospedeiro sinalizam condições ideais para os nematóides passarem para um próximo estágio larval; por isso, larvas L3 podem permanecer por meses alojadas no epitélio até receberem esses sinais de adequação de mudança de estágio para L4. As larvas alimentam-se no abomaso e passam por uma última muda, chegando ao estágio adulto e dando continuidade ao ciclo de vida (Figura 5) (SENDOW, 2003).

Figura 5: Representação geral do ciclo de vida do *Haemonchus contortus.*

Fonte: Ilustração do Autor, 2023. Construída a partir de informações obtidas de Sendow, 2003.

Aspectos Genéticos e Moleculares

Estudos genéticos de nematoides estão levando ao desenvolvimento de conhecimentos sobre os eventos bioquímicos e moleculares intrínsecos ao seu ciclo biológico, à sua capacidade invasiva no hospedeiro e aos seus mecanismos de resistência aos produtos nematicidas (PRESTON; JABBAR; GASSER, 2016).

Atrelado a programas de bioinformática e sequenciadores genéticos, nematoides parasitos de interesse socioeconômico tiveram o seu genoma estudado (PRESTON; JABBAR; GASSER, 2016). A sequência genômica das espécies *Caenorhabditis elegans*, *C. briggsae*, *C. remanei*, *C. japonica*, *C.* sp. PB2801, *Pristionchus pacificus*, *Haemonchus contortus* (LAING *et al.*, 2013; SCHWARZ *et al.*, 2013), *Meloidogyne hapla*, *Brugia malayi* e *Trichinella spiralis* deram início às descobertas fascinantes dos aspectos genéticos e moleculares dos nematoides. *Necator americanus*, *Ancylostoma ceylanicum* (SCHWARZ *et al.*, 2013; TANG *et al.*, 2014), *Angiostrongylus cantonensis* (YONG *et al.*, 2015), *Ascaris suum* e *Toxocara canis* (JEX *et al.*, 2011; ZHU; KORHONEN *et al.*, 2015), *Dirofilaria immitis* (GODEL *et al.*, 2012) e *Loa loa* (DESJARDINS *et al.*, 2013), *Trichinella spiralis* (MITREVA *et al.*, 2011) e *Trichuris suis* (JEX *et al.*, 2014) também tiveram os seus genomas analisados. Esses estudos, além de desvendarem o funcionamento da biologia dos nematoides, vêm acatar investigações acerca de novas estratégias no controle desses parasitos (PRESTON; JABBAR; GASSER, 2016).

O *H. contortus* teve o seu genoma sequenciado (GenBank: HF955515.1; GenBank:

KE549796.1) em um projeto que teve/tem como objetivo analisar o genoma de nematoides de importância médica e veterinária, visando a auxiliar biologicamente a descoberta de genes e proteínas que irão fornecer informações preciosas para as pesquisas voltadas à busca de alternativas medicamentosas, de vacinas e/ou de marcadores de diagnóstico no controle desses parasitos (NCBI, 2019).

O tamanho do genoma de um nematoide varia entre 50-250 Mb – no caso do *H. contortus*, cerca de 53 Mb –, e possui um número de cromossomos haploides de 4-12 (LEROY; DUPERRAY; MORAND, 2003). Sugere-se que um número menor na população de nematoides (número esse que reflete nos indivíduos que contribuem com alelos diferentes para a próxima prole), possui um genoma maior. Parece que de 30 a 50% dos genes em uma espécie são considerados espécie-específicos para aquele nematoide. Sequências de RNA no *H. contortus* sofrem um processo chamado de *trans-splicing*, o qual gera um único transcrito de RNA a partir de múltiplos pré-mRNA. Em relação à diferenciação sexual, a carga de cromossomo X é determinante; o nematoide com carga XX é hermafrodita, já quando há presença de XO, ocorre a formação de nematoides machos (GILLEARD; REDMAN, 2016).

Durante o ciclo biológico do *H. contortus*, há expressão de diferentes genes responsáveis pela produção de moléculas funcionais específicas para cada fase do ciclo do nematoide. Durante a embriogênese, o ovo não requer muita energia, utilizando uma reserva endógena, sendo que a transcrição de genes está associada aos processos de oxido-redutases, apoptose, desenvolvimento e morfogênese, replicação do DNA e desenvolvimento embriológico e larval. Do ovo para o estágio larval L1, há produção de moléculas relacionadas ao desenvolvimento muscular e *à* atividade motora. Da fase L2 para a L3, há genes envolvidos aos processos de oxido-redução, transporte de oxigênio e moléculas associadas ao citocromo P450 (CYP 450 – relacionado a processos de detoxificação de susbtâncias estranhas). A transição de L3 para L4 é marcada pela expressão de genes associados à atividade motora, complexo de miosina e locomoção e estresse oxidativo. Nessa fase, ocorre uma produção enriquecida de proteases e aminopeptidases, responsáveis pelo processo de infecção de tecidos no hospedeiro e pela ação anticoagulante e digest*ão de hemoglobina*. De L4 para a fase adulta, há a associação de genes envolvidos na formação de ovos e na embriogênese (para as fêmeas) e de proteínas do esperma (para os machos) (LAING *et al.*, 2013; SCHWARZ *et al.*, 2013).

O desenvolvimento de moléculas associadas à formação de col*ágeno* e do desenvolvimento da cutícula também estão presentes durante as fases do ciclo biológico do *H. contortus*. A cutícula é o principal local de interação entre um nematóide e o seu ambiente, e muitos genes estão implicados em escapar das defesas do hospedeiro por meio de secreção de proteínas da cutícula (DAVIS *et al.*, 2004; HARDER, 2016). Na fase larval, a via produtora de energia é aeróbica e depende do ciclo do ácido cítrico; na fase adulta, o verme executa o metabolismo de caboidratos por via anaerobica, via glicolítica, com a pretensão de obter energia para a produção de ovos e manutenção do sistema neuromuscular (HARDER, 2016; KÖHLER, 2006).

ANTI-HELMÍNTICOS E MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

Os anti-helmínticos sintéticos ainda são os principais princípios ativos utilizados no controle das parasitoses gastrintestinais de caprinos, visto que a falta de uma padronização na formulação (componentes presentes, concentração efetiva, farmacocinética e farmacodinâmica) dos produtos naturais, com efeito anti-helmíntico, ainda sofre dificuldades (RÍOS-DE ÁLVAREZ, 2009).

As principais classes de anti-helmínticos sintéticos se concentram nos benzimidazois (albendazol, fenbendazol e oxifendazol), imidazotiazóis (tetramisol e levamisol), e tetrahidropirimidinas (pirantel e morantel), lactonas macrocíclicas (ivermectina, abamectina, doramectina e moxidectina), derivados de amino-acetonitrila (monepantel) e salicilanilídeos (closantel, disofenol e nitroxinil) (COLES *et al.*, 2006; ROEBER; JEX; GASSER, 2013; SOTOMAIOR *et al.*, 2009; SPRENGER *et al.*, 2013).

Os benzimidazois apresentam efeito nematicida com mecanismos de ação envolvidos com os receptores de β-tubulina, impedindo, assim, a polimerização dos microtúbulos, com consequente disfunção biológica e morte do parasito (MELO; BEVILAQUA, 2002). Os benzimidazois também promoveram mudança transcricional de genes relacionados ao metabolismo de compostos químicos, como citocromo P450 e UDP glicosil transferase, em modelo *Caenorhabitis elegans* (LAING *et al.*, 2010).

Os imidazotiazóis possuem como sítio de atuação os recepetores nicotínicos de acetilcolina e essa ação promove uma despolarização neuromuscular, paralisando o nematóide (MCKELLAR; JACKSON, 2004).

As lactonas macrocíclicas, avermectinas e milbemicinas interagem, seletivamente, com canais de cloreto, hiperpolarizando o tecido e ocasionando inibição e paralisia do nematóide (MELO; BEVILAQUA, 2005). As ivermectinas também promoveram modificação em um grupo de genes, em modelo *C. elegans*, principalmente relacionados ao metabolismo de lipídios (LAING *et al.*, 2012).

As salicilanilidas interferem na fosforilação oxidativa, influenciando diretamente no mecanismo de geração de energia (MARTIN, 1997).

Apesar da ampla variedade de princípios ativos, o seu uso indiscriminado e de forma constante, ou seja, os problemas operacionais, acarretaram o aparecimento de nematóides resistentes (HOSTE; TORRES-ACOSTA, 2011; HOUNZANGBE-ADOTE *et al.*, 2005). Essa resistência é caracterizada como sendo a capacidade que um grupo de nematóides apresenta de tolerar o anti-helmíntico a uma concentração que é nociva para um grupo de nematóides de mesma espécie, sensíveis ao mesmo composto. Tendo caráter genético, a resistência é passada para as novas proles, se segmentando para todas as classes de anti-helmínticos sintéticos (CHAGAS *et al.,* 2011; KAPLAN, 2004).

A tabela 5 apresenta as principais classes de compostos com efeito anti-helmíntico e os seus mecanismos de ação, bem como as suas respectivas propostas de mecanismos de resistência.

Tabela 5: Principais classes de anti-helmínticos utilizados no tratamento de infecções por nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes, mecanismo de ação e proposta de mecanismos de resistência.

Classe de anti-helmíntico	Mecanismo de ação	Propostas de mecanismos de resistência
Benzimidazois	Vincula-se à β-tubulina. Inibição da captação de glicose, da secreção de proteínas e da produção de microtúbulos, levando à morte do nematoide.	Mutações no gene da β-tubulina causam alterações estruturais na β-tubulina. Como consequência, o anti-helmíntico não pode mais se ligar ao seu sítio de ação.
Imidazotiazóis/ Tetrahidropirimidinas	Atua com efeito similar ao da acetilcolina, causando paralisia dos vermes, impossibilitando a realização das atividades biológicas.	Mal compreendido; possível envolvimento de alterações estruturais no receptor de acetilcolinana, impedindo a ligação do fármaco.
Lactonas macrocíclicas (avermectinas/milbemicinas)	Provoca uma abertura de canais de cloro-glutamato (ClGlu). Isso leva a um aumento do influxo de íons Cl no interior da célula nervosa, paralisando o verme.	Mal compreendido; possível envolvimento com mutações no gene da glicoproteína-P, podendo causar ganho de função, levando a uma remoção mais rápida do anti-helmíntico do verme.
Derivados de amino-acetonitrila	O modo de ação hipotético envolve subunidades de um receptor nematoide-específico de acetilcolina.	Perda total ou parcial do gene que codifica um tipo particular de receptor de acetilcolina.

Fonte: Adaptado de Roeber *et al.,* 2013.

Os mecanismos de resistência são considerados multifatoriais e incluem, por exemplo, mudanças nos sítios de ligação das drogas nematicidas (podendo ocorrer a diminuição da interação droga-sítio de interação), mudanças no metabolismo do químico exógeno (removendo ou inativando a droga), mudanças na distribuição da droga, aumento da expressão de sítios de atuação da droga (diminuindo a resposta da droga) e compensação de sítios similares aos sítios reconhecidos por drogas (fragilizando o efeito final da droga) (HARDER, 2016).

Além desses fatos, os anti-helmínticos sintéticos também apresentam um grau residual nos animais e no ambiente, que contribui para o desenvolvimento de desequilíbrio ambiental e prejudica a comercialização de alguns produtos (como a carne e o leite) dos animais (HOSTE *et al.*, 2012; MCKELLAR, 1997; RÍOS-DE ÁLVAREZ, 2009).

Todos esses aspectos vislumbram a bioprospecção de novas moléculas com efeito anti-helmíntico eficiente, não tóxicas para os organismos, e que apresentem características biodegradáveis nas mais diversas formas de administração; em especial, moléculas purificadas de vegetais, como as lectinas.

SCREENING DE BIOPRODUTOS NEMATICIDAS

Atrelado à problemática das parasitoses em pequenos ruminantes, o fator de resistência aos químicos sintéticos (além do seu grau residual) instiga a busca por controles alternativos ao uso de anti-helmínticos sintéticos. O controle do *H. contortus*, por exemplo, é baseado na utilização de anti-helmínticos, como benzimidazois (por exemplo, albendazol), lactonas macrocíclicas (por exemplo, ivermectina e moxidectina) e derivados de amino-acetonitrilo (por exemplo, monepantel) (PRESTON; JABBAR; GASSER, 2016). Pesquisas voltadas ao uso de biomoléculas para tal fim vêm sendo desenvolvidas e ampliadas, atreladas a metodologias de identificação de novos princípios ativos, bem como ferramentas de biologia molecular, auxiliando na interpretação do mecanismo de ação dessas moléculas sobre o nematoide (BATISTA *et al.*, 2018; HEIM *et al.*, 2015; MEDEIROS *et al.*, 2018; MEDEIROS *et al.,* 2020; RÍOS-DE ÁLVAREZ *et al.*, 2012). Porém, as abordagens tradicionais na formulação de novos nematicidas (por exemplo, inibição do seu desenvolvimento e crescimento *in vitro*) não estão obtendo sucesso absoluto devido ao desconhecido cenário da biologia do nematoide na perspectiva bioquímica e molecular. O que está se evidenciando é a utilização do cenário genômico e transcriptômico do nematoide a fim de se verificar a capacidade interferente de novos bioprodutos na expressão de genes e/ou moléculas que exerçam funções essenciais ao ciclo biológico do nematoide, levando à sua morte, sem causar efeitos adversos no hospedeiro (PRESTON; JABBAR; GASSER, 2016).

Associada a essa abordagem, a tecnologia de visão computacional (utilização de programas computacionais associados a microscópios, por exemplo, na otimização de experimentos biológicos) vem somando às metodologias utilizadas na triagem de novos compostos anti-helmínticos.

Preston *et al.* (2016) mostraram essa nova abordagem na triagem de novas moléculas nematicidas. São utilizados diversos compostos (chamados de biblioteca de novos candidatos) expostos a larvas de *H. contortus* em estágio larval L3 em placas de 96 poços, sendo observada a motilidade das larvas por visão computacional (após 24, 48 e 72h); caso a substância apresente efeito sobre a motilidade, as larvas continuam incubadas com os produtos teste por mais 4 dias, a fim de se verificar o efeito sobre o desenvolvimento do nematoide para o estágio larval L4; o composto é eleito eficaz e segue para os demais testes se causar efeito nocivo no valor de 70 % sobre o nematoide nas três réplicas dos testes.

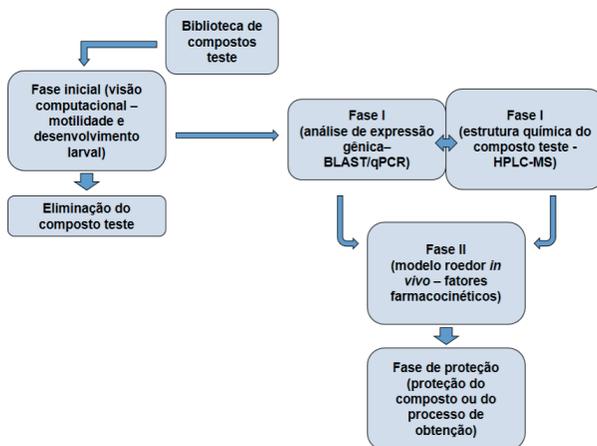
Atreladas a esses testes, outras análises e etapas experimentais podem ser somadas às propostas de Preston *et al.* (2016) (Figura 6). A expressão gênica de genes envolvidos na biologia do nematoide é verificada na presença do composto teste que passou pela fase inicial; essa expressão é analisada pela tecnologia da PCR *real time* ou qPCR, a qual vai validar as possíveis modificações na expressão de genes do *H. contortus* (nessa fase, é

essencial a triagem de genes por BLAST (banco de database NCBI - *National Center for Biotechnology Information* - https://www.ncbi.nlm.nih.gov) com a espécie *C. elegans*, por exemplo, para o desenho dos *primers* que serão utilizados na qPCR). Paralelamente, a química do composto teste pode ser analisada por técnicas diversas de cromatografia e espectroscopia (por exemplo, HPLC-MS – *High-performance liquid chromatography - mass spectrometry*), essa etapa se torna importante para a descoberta de grupos farmacofóricos que venham a ser os sítios químicos ativos na atividade nematicida.

Na perspectiva das análises dos fatores farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade), a administração do composto teste, em modelos *in vivo* com pequenos roedores, deve ser abordada. Já foi verificada a capacidade adaptativa de modelos de infecção com *H. contortus* em estágio larval L3 em pequenos roedores (por exemplo, rato, hamster e gerbil) (GEARY, 2016; GRANDO *et al.*, 2016; JESÚS-GABINO *et al.*, 2010; OSTLIND *et al.*, 2013), possibilitando assim a diminuição de animais de grande porte (pequenos ruminantes) antes mesmo de desvendar os fatores farmacocinéticos. Esses modelos experimentais permitem avaliar a redução do número de larvas infectantes, os parâmetros bioquímicos e imunológicos decorrentes da infecção, bem como a segurança no uso da substância testada.

Estudos utilizando roedores como modelos experimentais relataram redução de larvas de *H. contortus* recuperadas após tratamento com diferentes produtos de origem vegetal. Grando *et al*. (2016) observaram uma redução de 46,36% nas larvas utilizando 0,75 mL/kg de um óleo essencial obtido das folhas de *Melaleuca alternifolia* e um possível efeito hepatoprotetor em animais infectados. Em outro estudo, um extrato hexânico de folhas de *Prosopis laevigata* (administrado por via intraperitoneal) reduziu as larvas de *H. contortus* em 42,5% (JESÚS-GABINO *et al.,* 2010). Squires *et al.* (2010) reduziram o número de larvas em 62,5% utilizando uma preparação com óleo de laranja. Ensaios com 40 mg/mL de extratos de *Allium sativum* (fração hexânica) e *Tagetes erecta* (fração acética) reduziram o número de larvas em 68,7 e 53,9%, respectivamente (PALACIO-LANDÍN *et al.,* 2015). Zamilpa *et al.* (2018) observaram uma redução de 45,8% nas larvas com a administração de um extrato hexânico de folhas de *Chenopodium ambrosioides*. Já Medeiros *et al.* (2023), observaram uma redução de 74,7% no número de larvas de *H. contortus* recuperadas de ratos infectados experimentalmente e tratados com 5 mg/kg de uma lectina (WSMoL).

Por fim, é evidente que essas etapas terão maior chance de sucesso com a colaboração entre pesquisadores de instituições públicas e privadas, visto que o objetivo comum é a descoberta de novos compostos nematicidas que atuem especificamente em *H. contortus*. No caso do Brasil, atrelar esse novo composto, ou seu processo de obtenção, em um centro de incubação ou pedido de proteção do tipo patente (por exemplo, INPI - *Instituto Nacional da Propriedade Industrial* - http://www.inpi.gov.br/) é de extrema valia.

Figura 6: Proposta das etapas experimentais na triagem de novos compostos nematicidas sobre *Haemonchus contortus* em modelos *in vitro* e *in vivo*.

Fonte: Ilustração do Autor, 2023 e construída a partir de informações obtidas de Preston *et al.,* 2016.

Todos esses aspectos vislumbram a formulação de novas moléculas com efeito anti-helmíntico eficiente, não tóxicas para os organismos, e que apresentem características biodegradáveis nas mais diversas formas de administração.

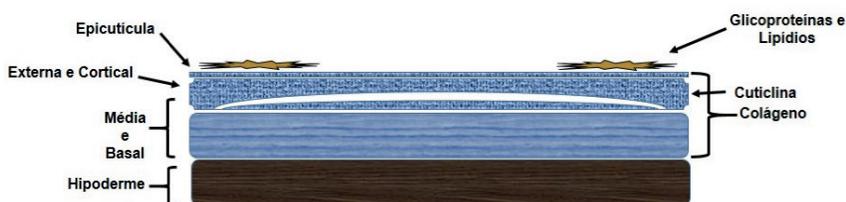
Lectinas com Efeito Nematicida

Lectinas apresentam uma capacidade específica e reversível de reconhecer e se ligar a carboidaratos e glicogonjugados, possibilitando interações diversas com uma ampla gama de diferentes células (VAN DAMME *et al.,* 1998). Os nematoides, de forma geral, apresentam uma característica ímpar na sua constituição morfológica: uma camada cuticular rica em proteínas, glicoconjugados, carboidratos e lipídios (BRUNET; FOURQUAUX; HOSTE, 2011; FETTERER; RHOADS, 1993; PAGE *et al.,* 2014). Associada à principal propriedade biológica das lectinas, essa cutícula torna-se uma das principais formas de interação lectina-nematoide, sendo que algumas drogas anti-helmínticas interagem com o nematoide via cutícula e outras via trato alimentar (HARDER, 2016).

A cutícula, estruturalmente, é formada por três camadas principais: a camada basal e medial (rica em proteínas do tipo colágeno, cerca de 80%, e diferentes das encontradas em vertebrados – formada por uma extensão de glicina, prolina e hidroxiprolina), uma camada externa e cortical (rica em proteínas do tipo não colágeno, como proteínas insolúveis conhecidas como cuticlinas; conferindo resistência aos estresses ambientais) e epícuticula (rica em moléculas de funções não estruturais, como glicoproteínas, maior parte, e lipídios) (Figura 7). Essa formação confere a forma do nematoide, o movimento e as interações funcionais com o ambiente, sendo o nematoide drasticamente afetado quando há desvios

na normalidade dessas estruturas (FETTERER; RHOADS, 1993; PAGE *et al.,* 2014).

Na fase adulta, compostos naturais anti-helmínticos podem promover a degradação e/ou lesão da cutícula, interferindo na permeabilidade da mesma, causando alterações na parte externa do sistema reprodutor feminino; podendo interferir na função de expulsar os ovos ou mesmo na sua produção (ANDRE *et al*., 2016; HOSTE *et al*., 2006; JUNWEI *et al*., 2013; MARTÍNEZ-ORTÍZ-DE-MONTELLANO *et al*., 2013; MARTÍNEZ-ORTÍZ-DE-MONTELLANO *et al*., 2010).

Figura 7: Organização estrutural da cutícula de nematoides. Epicutícula (contendo glicoproteínas e lipídios), camada externa e cortical (contendo proteínas do tipo não colágeno, como a cuticlina), camada média e basal (contendo proteínas do tipo colágeno) e hipoderme.

Fonte: Ilustração do Autor, 2020 e construída a partir de Page *et al.,* 2014.

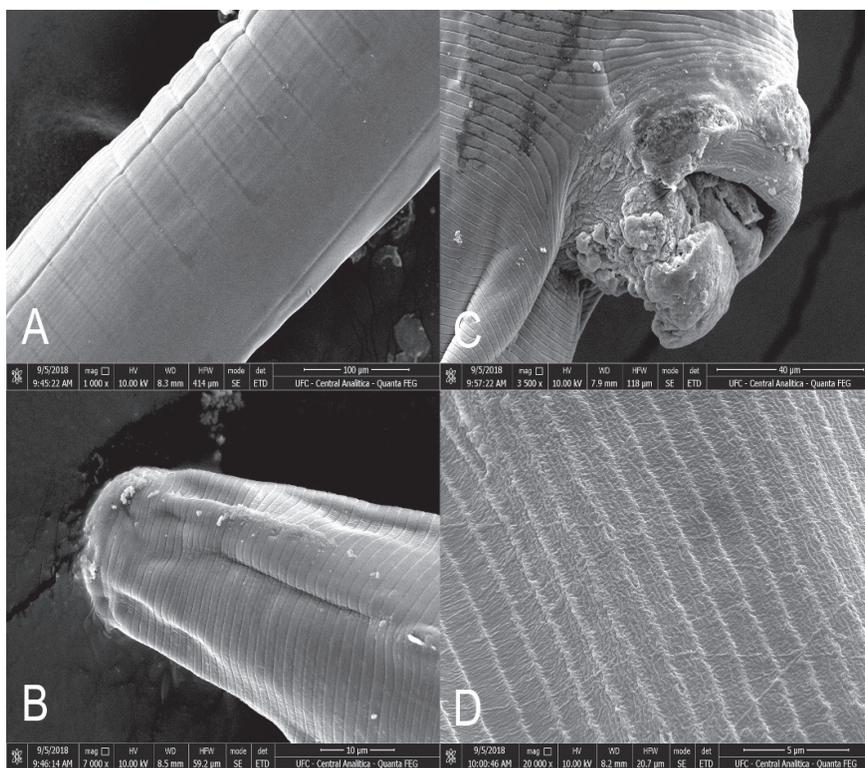
Dos estudos realizados com lectinas, com o propósito de aplicação anti-helmíntica, ainda muito pouco foi explorado. Por exemplo, Ríos-de Álvarez *et al*. (2012) verificaram o efeito anti-helmíntico de lectinas de plantas, com afinidade a glicose/manose (ConA – concanavalina A), N-acetilglicosamina (WGA – aglutinina do germe do trigo) e fetuina (PHA-E3L – fitohemaglutinina E3L), sobre nematoides das espécies *Teladorsagia circumcincta*, *Haemonchus contortus* e *Trichostrongylus colubriformis*, através de ensaios de inibição da alimentação larval e localização de possíveis locais de ligação através de histoquímica. Foi observado que três das lectinas analisadas promoveram inibição da alimentação larval, como danos à cutícula (inchaço e perda da integridade), havendo como principal proposta de mecanismo de interação com o parasito a afinidade das lectinas com a cutícula de nematoides em estágio larval L1.

Heim *et al.* (2015) analisaram lectinas obtidas de fungos, frente a nematoides da espécie de *H. contortus*. O desenvolvimento das larvas foi o principal parâmetro observado, sendo que lectinas com afinidade a N-acetilglicosamina (CCL2 - lectina de *Coprinopsis cinerea* e MOA – aglutinina de *Marasmius oreades*), fucose (AAL – lectina de *Aleuria aurantia*) e lactose (CGL2 – lectina de *Coprinopsis cinerea*) promoveram retardo no desenvolvimento de larvas em estágio L1 para o L3, como interação com moléculas presentes no trato digestivo de vermes adultos. Os autores sugeriram interações com glicanos presentes nos nematoides como sendo essenciais para os efeitos biológicos observados nos ensaios.

Medeiros *et al.* (2018) utilizaram uma lectina vegetal (WSMoL – lectina solúvel em

água de *Moringa oleifera;* com afinidade a frutose e a N-acetilglicosamina) e verificaram que a mesma apresentou efeito anti-helmíntico em ensaios de eclodibilidade de ovos, desenvolvimento larval e atividade de proteases de nematoides dos gêneros *Strongyloides, Oesophagostomum, Haemonchus* e *Trichostrongylus*. Os autores sugeriram que a lectina pode interagir com receptores ricos em glicoconjugados presentes em células intestinais e em células embrionárias, bem como na cutícula das larvas.

Já Medeiros *et al.* (2020) observaram que lectinas da espécie vegetal *M. oleifera* (WSMoL e cMoL) promoveram uma inibição da motilidade de vermes adultos e larvas, bem como mudanças morfológicas (Figura 8) e proteolíticas. Assim, o aumento ou diminuição da atividade proteolítica de metaloproteinases, cisteína-peptidases e serinopeptidases podem modificar o ciclo de desenvolvimento dos nematoides, interferindo nas funções vitais dos vermes (KARANU *et al.,* 1993; 1997; LAING *et al.*, 2013; MEDEIROS *et al.*, 2018).

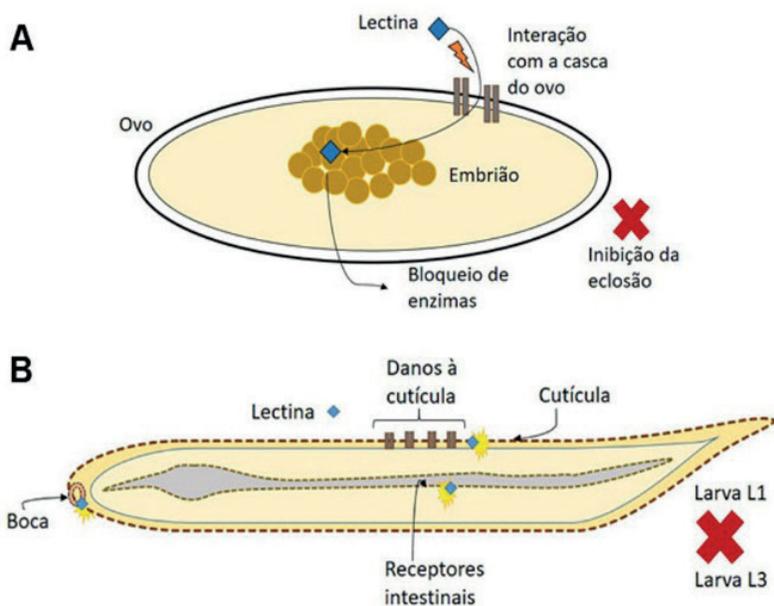
Figura 8: Microscopia eletrônica de varredura de vermes adultos de *Haemonchus contortus* após exposição a WSMoL (*Water Soluble Moringa oleifera Lectin*) e cMoL (*coagulante Moringa oleifera Lectin*).

A e B: vermes expostos a 1 mg mL^{-1} de WSMoL (cutícula e parte anterior do corpo, respectivamente). C e D: vermes expostos a 1 mg mL^{-1} de cMoL (vulva e cordas verticais, respectivamente). Fonte: Imagens do Autor, 2023.

Medeiros *et al.* (2023), analisaram 5, 2,5 e 1 mg/kg de uma lectina solúvel em água (WSMoL) em roedores experimentalmente infectados com larvas de *H. contortus*, e observaram que a lectina reduziu o número de larvas recuperadas em até 74,7% (na maior concentração analisada). Além disso, nenhuma mudança significativa foi observada nos parâmentros bioquímicos, hematológicos e histológicos.

Almeida *et al.* (2022), isolaram (de sementes da espécie *Artocarpus heterophyllus*) uma preparação lectínica (LP – lectin preparation) e em concentrações de 1 mg mL^{-1} e 500 μg mL^{-1} da preparação lectínica, observaram uma diminuição na motilidade de larvas e vermes fêmeas de *H. contortus*.

Batista *et al.* (2018), através de *docking* molecular, verificaram a capacidade interativa da lectina vegetal ConBr (*Conavalina brasiliensis;* com afinidade a manose/ glicose) com glicanos (ricos em trimanosideos) presentes na espécie *H. contortus*, bem como efeito significativo no retardo do seu desenvolvimento. Os autores sugeriram que o efeito inibitório no desenvolvimento das larvas está relacionado à interação da lectina com esses glicanos.

Diante dos dados apresentados nas pesquisas desenvolvidas com lectinas, a figura 9 apresenta os principais locais de atuação, propostos pelos pesquisadores, de lectinas com efeito anti-helmíntico sobre ovos e larvas de NGI.

Figura 9: Locais de atuação de lectinas anti-helmínticas. A. ovo – interação com a casca do ovo, com células embrionárias e com enzimas proteolíticas. B. larvas em estágio larval L1 para o L3 – interação com a cutícula do nematoide, com a boca e com receptores presentes no intestino.

Fonte: Ilustração adaptada de Medeiros e Silva, 2019.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Moringa oleifera é uma espécie vegetal repleta de aplicações biológicas e que contribui na descoberta e no isolamento de compostos naturais com atividades biológicas complexas, com aplicabilidades favoráveis em diversas áreas da Ciência.

A lectina solúvel em água (denominada de WSMoL) e a lectina coagulante (denominada de cMoL), ambas isoladas das sementes de *Moringa oleifera*, apresentam efeitos nematicidas significativos em ensaios de caracterização biológica utilizando nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes.

Apesar da ausência de muitos estudos com lectinas com esse potencial, uma triagem executada com ensaios *in vitro* e *in vivo* pode auxiliar na caracterização da atividade nematicida dessa classe de proteínas sobre diversas espécies de nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes, contribuindo com a triagem de aplicações biológicas de lectinas de vegetais.

REFERÊNCIAS

AFONSO-CARDOSO, S. R.; SILVA, C. V.; FERREIRA, M. S.; SOUZA, M. A. Effect of the Synadenium carinatum latex lectin (ScLL) on Leishmania (Leishmania) amazonensis infection in murine macrophages. **Exp Parasitol**, 128, n. 1, p. 61-67, May 2011.

AGRA-NETO, A. C.; NAPOLEÃO, T. H.; PONTUAL, E. V.; SANTOS, N. D. *et al.* Effect of *Moringa oleifera* lectins on survival and enzyme activities of *Aedes aegypti* larvae susceptible and resistant to organophosphate. **Parasitol Res**, 113, n. 1, p. 175-184, Jan 2014.

ALVES, R. R.; SOARES, T.; BENTO, E. F.; ROLDAN-FILHO, R. S. *et al.* Ovicidal lectins from Moringa oleifera and Myracrodruon urundeuva cause alterations in chorionic surface and penetrate the embryos of Aedes aegypti eggs. **Pest Manag Sci**, 76, n. 2, p. 730-736, Feb 2020.

ALMEIDA, B. H.; MEDEIROS, M. L. S.; BEZERRA, A. C. D. S. *et al.* Nematicidal effect of a lectin preparation from *Artocarpus heterophyllus* (Moraceae) on larvae and adults of *Haemonchus contortus.* **Int J Biol Macromol**, 200, p. 409-415, Mar 2022.

ANDRE, W. P.; RIBEIRO, W. L.; CAVALCANTE, G. S.; DOS SANTOS, J. M. *et al.* Comparative efficacy and toxic effects of carvacryl acetate and carvacrol on sheep gastrointestinal nematodes and mice. **Vet Parasitol**, 218, p. 52-58, Mar 2016.

ARAÚJO, L. C.; AGUIAR, J. S.; NAPOLEÃO, T. H.; MOTA, F. V. *et al.* Evaluation of cytotoxic and anti-inflammatory activities of extracts and lectins from Moringa oleifera seeds. **PLoS One**, 8, n. 12, p. e81973, 2013.

AROSEMENA, N. A. E.; BEVILAQUA, C. M. L.; MELO, A. C. F. L.; GIRÃO, M. D. Seasonal variations of gastrointestinal nematodes in sheep and goats from semi-arid area in Brazil. **Rev. Méd. Vét.**, 150, p. 873-876, 1999.

ASADUZZAMAN, A. K. M.; HASAN, I.; CHAKRABORTTY, A.; ZAMAN, S. *et al.* Moringa oleifera seed lectin inhibits Ehrlich ascites carcinoma cell growth by inducing apoptosis through the regulation of Bak and NF-κB gene expression. **Int J Biol Macromol**, 107, n. Pt B, p. 1936-1944, Feb 2018.

BATISTA, K. L. R.; SILVA, C. R.; SANTOS, V. F.; SILVA, R. C. *et al.* Structural analysis and anthelmintic activity of Canavalia brasiliensis lectin reveal molecular correlation between the carbohydrate recognition domain and glycans of Haemonchus contortus. **Mol Biochem Parasitol**, 225, p. 67-72, Oct 2018.

BARROS, M. C.; VIDERES, L. C. C. A.; BATISTA, A. M.; GUERRA, M. M. P. *et al.* Cytotoxicity and genotoxicity assessment of the extract and lectins from *Moringa oleifera* Lam. seeds. **Brazilian Journal of Development**, 7, p. 94854-94869, Oct 2021.

BIJINA, B.; CHELLAPPANA, S.; BASHEERA, S. M.; ELYASA, K. K. *et al.* Protease inhibitor from Moringa oleifera leaves: Isolation, purification, and characterization. **Process Biochemistry**, 46, p. 2291-2300, Sep 2011.

BOUCKAERT, J., LORIS, R., POORTMANS, F., WYNS, L. Crystallographic structure of metal-free concanavalin A at 2.5 Å resolution (1995) Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics 23, 4, 510-524. Captura de Imagem do RCSB PDB (RCSB.org) do PDB ID 1APN.

BOYD, W. C.; SHAPLEIGH, E. Specific Precipitating Activity of Plant Agglutinins (Lectins). **Science**, 119, n. 3091, p. 419, Mar 1954.

BRILHANTE, R. S. N.; SALES, J. A.; PEREIRA, V. S.; CASTELO-BRANCO, D. S. C. M. *et al.* Research advances on the multiple uses of Moringa oleifera: A sustainable alternative for socially neglected population. **Asian Pac J Trop Med**, 10, n. 7, p. 621-630, Jul 2017.

BRUNET, S.; FOURQUAUX, I.; HOSTE, H. Ultrastructural changes in the third-stage, infective larvae of ruminant nematodes treated with sainfoin (Onobrychis viciifolia) extract. **Parasitol Int**, 60, n. 4, p. 419-424, Dec 2011.

CHAGAS, A. C.; NICIURA; M, S. C.; MOLENTO, M. B. **Manual prático: metodologias de diagnóstico da resistência e de detecção de substancias ativas em parasitas de ruminantes**. Brasilia-DF: Embrapa Informação Tecnológica: 2011. 153 p.

COELHO, J. S.; SANTOS, N. D.; NAPOLEÃO, T. H.; GOMES, F. S. *et al.* Effect of Moringa oleifera lectin on development and mortality of Aedes aegypti larvae. **Chemosphere**, 77, n. 7, p. 934-938, Nov 2009.

COELHO, L. C.; SILVA, P.; OLIVEIRA, W.; MOURA, M. C. *et al.* Lectins as antimicrobial agents. **J Appl Microbiol**, 125, n. 5, p. 1238-1252, Nov 2018.

COLES, G. C.; JACKSON, F.; POMROY, W. E.; PRICHARD, R. K. *et al.* The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinay importance. **Veterinary Parasitology**, 136, n. 3-4, p. 167-185, 2006.

CORIOLANO, M. C.; BRITO, J. S.; FERREIRA, G. R. S.; MOURA, M. C. *et al.* Antibacterial lectin from *Moringa oleifera* seeds (WSMoL) has differential action on growth, membrane permeability and protease secretory ability of Gram-positive and Gram-negative pathogens. **South African Journal of Botany**, 129, p. 198-205, Jun 2020.

CORIOLANO, M. C.; DE SANTANA BRITO, J.; DE SIQUEIRA PATRIOTA, L. L.; DE ARAUJO SOARES, A. K. *et al.* Immunomodulatory Effects of the Water-soluble Lectin from Moringa oleifera Seeds (WSMoL) on Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC). **Protein Pept Lett**, 25, n. 3, p. 295-301, 2018.

CRAIG, H.; ISAAC, R. E.; BROOKS, D. R. Unravelling the moulting degradome: new opportunities for chemotherapy? **Trends Parasitol**, 23, n. 6, p. 248-253, Jun 2007.

DAVIS, M. W.; BIRNIE, A. J.; CHAN, A. C.; PAGE, A. P. *et al.* A conserved metalloprotease mediates ecdysis in Caenorhabditis elegans. **Development**, 131, n. 23, p. 6001-6008, Dec 2004.

DESJARDINS, C. A.; CERQUEIRA, G. C.; GOLDBERG, J. M.; DUNNING HOTOPP, J. C. *et al.* Genomics of Loa loa, a Wolbachia-free filarial parasite of humans. **Nat Genet**, 45, n. 5, p. 495-500, May 2013.

DIAS-NETIPANYJ, M. F.; BOLDRINI-LEITE, L. M.; TRINDADE, E. S.; MORENO-AMARAL, A. N. *et al.* Bjcul, a snake venom lectin, modulates monocyte-derived macrophages to a pro-inflammatory profile in vitro. **Toxicol In Vitro**, 33, p. 118-124, Jun 2016.

ESTRADA-MARTÍNEZ, L. E.; MORENO-CELIS, U.; CERVANTES-JIMÉNEZ, R.; FERRIZ-MARTÍNEZ, R. A. *et al.* Plant Lectins as Medical Tools against Digestive System Cancers. **Int J Mol Sci**, 18, n. 7, Jul 2017.

FALOWO, A. B.; MUKUMBO, F. E.; IDAMOKORO, E. M.; LORENZO, J. M. *et al.* Multi-functional application of Moringa oleifera Lam. in nutrition and animal food products: A review. **Food Res Int**, 106, p. 317-334, Apr 2018.

FERREIRA, R. S.; NAPOLEÃO, T. H.; SANTOS, A. F.; SÁ, R. A. *et al.* Coagulant and antibacterial activities of the water-soluble seed lectin from Moringa oleifera. **Lett Appl Microbiol**, 53, n. 2, p. 186-192, Aug 2011.

FETTERER, R. H.; RHOADS, M. L. Biochemistry of the nematode cuticle: relevance to parasitic nematodes of livestock. **Vet Parasitol**, 46, n. 1-4, p. 103-111, Feb 1993.

GASSENSCHMIDT, U.; JANY, K. D.; TAUSCHER, B.; NIEBERGALL, H. Isolation and characterization of a flocculating protein from Moringa oleifera Lam. **Biochim Biophys Acta**, 1243, n. 3, p. 477-481, Apr 1995.

GEARY, T. G. Haemonchus contortus: Applications in Drug Discovery. **Adv Parasitol**, 93, p. 429-463, 2016.

GIFONI, J. M.; OLIVEIRA, J. T.; OLIVEIRA, H. D.; BATISTA, A. B. *et al.* A novel chitin-binding protein from Moringa oleifera seed with potential for plant disease control. **Biopolymers**, 98, n. 4, p. 406-415, 2012.

GILLEARD, J. S.; REDMAN, E. Genetic Diversity and Population Structure of Haemonchus contortus. **Adv Parasitol**, 93, p. 31-68, 2016.

GODEL, C.; KUMAR, S.; KOUTSOVOULOS, G.; LUDIN, P. *et al.* The genome of the heartworm, Dirofilaria immitis, reveals drug and vaccine targets. **FASEB J**, 26, n. 11, p. 4650-4661, Nov 2012.

GRANDO, T. H.; BALDISSERA, M. D.; GRESSLER, L. T.; DE SÁ, M. F. *et al.* Melaleuca alternifolia anthelmintic activity in gerbils experimentally infected by Haemonchus contortus. **Exp Parasitol**, 170, p. 177-183, Nov 2016.

HARDER, A. The Biochemistry of Haemonchus contortus and Other Parasitic Nematodes. **Adv Parasitol**, 93, p. 69-94, 2016.

HEIM, C.; HERTZBERG, H.; BUTSCHI, A.; BLEULER-MARTINEZ, S. *et al.* Inhibition of Haemonchus contortus larval development by fungal lectins. **Parasit Vectors**, 8, p. 425, Aug 2015.

HOSTE, H.; JACKSON, F.; ATHANASIADOU, S.; THAMSBORG, S. M. *et al.* The effects of tannin-rich plants on parasitic nematodes in ruminants. **Trends Parasitol**, 22, n. 6, p. 253-261, Jun 2006.

HOSTE, H.; MARTINEZ-ORTIZ-DE-MONTELLANO, C.; MANOLARAKI, F.; BRUNET, S. *et al.* Direct and indirect effects of bioactive tannin-rich tropical and temperate legumes against nematode infections. **Vet Parasitol**, 186, n. 1-2, p. 18-27, May 2012.

HOSTE, H.; TORRES-ACOSTA, J. F. Non chemical control of helminths in ruminants: adapting solutions for changing worms in a changing world. **Vet Parasitol**, 180, n. 1-2, p. 144-154, Aug 2011.

HOUNZANGBE-ADOTE, M. S.; PAOLINI, V.; FOURASTE, I.; MOUTAIROU, K. *et al.* In vitro effects of four tropical plants on three life-cycle stages of the parasitic nematode, Haemonchus contortus. **Res Vet Sci**, 78, n. 2, p. 155-160, Apr 2005.

IORDACHE, F.; IONITA, M.; MITREA, L. I.; FAFANEATA, C. *et al.* Antimicrobial and antiparasitic activity of lectins. **Curr Pharm Biotechnol**, 16, n. 2, p. 152-161, 2015.

JESÚS-GABINO, A. F.; MENDOZA-DE GIVES, P.; SALINAS-SÁNCHEZ, D. O.; LÓPEZ-ARELLANO, M. E. *et al.* Anthelmintic effects of Prosopis laevigata n-hexanic extract against Haemonchus contortus in artificially infected gerbils(Meriones unguiculatus). **Journal of Helminthology**, 84, n. 1, p. 71-75, Mar 2010.

JEX, A. R.; LIU, S.; LI, B.; YOUNG, N. D. *et al.* Ascaris suum draft genome. **Nature**, 479, n. 7374, p. 529-533, Oct 2011.

JEX, A. R.; NEJSUM, P.; SCHWARZ, E. M.; HU, L. *et al.* Genome and transcriptome of the porcine whipworm Trichuris suis. **Nat Genet**, 46, n. 7, p. 701-706, Jul 2014.

JUNWEI, W.; QINGLING, M.; JUN, Q.; WEISHENG, W. *et al.* The recombinant serine protease XAoz1 of Arthrobotrys oligospora exhibits potent nematicidal activity against Caenorhabditis elegans and Haemonchus contortus. **FEMS Microbiol Lett**, 344, n. 1, p. 53-59, Jul 2013.

KALOGO, Y.; ROSILLON, F.; HAMMES, F.; VERSTRAETE, W. Effect of a water extract of Moringa oleifera seeds on the hydrolytic microbial species diversity of a UASB reactor treating domestic wastewater. **Lett Appl Microbiol**, 31, n. 3, p. 259-264, Sep 2000.

KANSAL, S. K.; KUMARI, A. Potential of M. oleifera for the treatment of water and wastewater. **Chem Rev**, 114, n. 9, p. 4993-5010, May 2014.

KAPLAN, R. M. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. **Trends Parasitol**, 20, n. 10, p. 477-481, Oct 2004.

KARANU, F. N.; RURANGIRWA, F. R.; MCGUIRE, T. C.; JASMER, D. P. Haemonchus contortus: identification of proteases with diverse characteristics in adult worm excretory-secretory products. **Exp Parasitol**, 77, n. 3, p. 362-371, Nov 1993.

KARANU, F. N.; RURANGIRWA, F. R.; MCGUIRE, T. C.; JASMER, D. P. Haemonchus contortus: inter- and intrageographic isolate heterogeneity of proteases in adult worm excretory-secretory products. **Exp Parasitol**, 86, n. 1, p. 89-91, May 1997.

KATRE, U. V.; SURESH, C. G.; KHAN, M. I.; GAIKWAD, S. M. Structure-activity relationship of a hemagglutinin from Moringa oleifera seeds. **Int J Biol Macromol**, 42, n. 2, p. 203-207, Mar 2008.

KNOX, M. R.; BESIER, R. B.; LE JAMBRE, L. F.; KAPLAN, R. M. *et al.* Novel approaches for the control of helminth parasites of livestock VI: summary of discussions and conclusions. **Vet Parasitol**, 186, n. 1-2, p. 143-149, May 2012.

KUET, V. *Moringa oleifera*. *In*: KUETE, V. (Ed.). **Medicinal Spices and Vegetables from Africa: Therapeutic Potential Against Metabolic, Inflammatory, Infectious and Systemic Diseases**. Academic Press ed., 2017. cap. 22, p. 485-496.

KÖHLER, P. Stoffwechselphysiologie von Parasiten. *In*: HIEPE;T*, et al* (Ed.). **Allgemeine Parasitologie**. Verlag Parey, 2006. p. 188-218.

LAGARDA-DIAZ, I.; GUZMAN-PARTIDA, A. M.; VAZQUEZ-MORENO, L. Legume Lectins: Proteins with Diverse Applications. **Int J Mol Sci**, 18, n. 6, Jun 2017.

LAING, R.; KIKUCHI, T.; MARTINELLI, A.; TSAI, I. J. *et al.* The genome and transcriptome of Haemonchus contortus, a key model parasite for drug and vaccine discovery. **Genome Biol**, 14, n. 8, p. R88, Aug 2013.

LAING, S. T.; IVENS, A.; BUTLER, V.; RAVIKUMAR, S. P. *et al.* The transcriptional response of Caenorhabditis elegans to Ivermectin exposure identifies novel genes involved in the response to reduced food intake. **PLoS One**, 7, n. 2, p. e31367, 2012.

LAING, S. T.; IVENS, A.; LAING, R.; RAVIKUMAR, S. *et al.* Characterization of the xenobiotic response of Caenorhabditis elegans to the anthelmintic drug albendazole and the identification of novel drug glucoside metabolites. **Biochem J**, 432, n. 3, p. 505-514, Dec 2010.

LEROY, S.; DUPERRAY, C.; MORAND, S. Flow cytometry for parasite nematode genome size measurement. **Mol Biochem Parasitol**, 128, n. 1, p. 91-93, Apr 2003.

LUZ, L. A.; ROSSATO, F. A.; COSTA, R. A. P. E.; NAPOLEÃO, T. H. *et al.* Cytotoxicity of the coagulant Moringa oleifera lectin (cMoL) to B16-F10 melanoma cells. **Toxicol In Vitro**, 44, p. 94-99, Oct 2017.

LUZ, L. E. A.; SILVA, M. C.; FERREIRA, R. A. S.; SANTANA, L. A. *et al.* Structural characterization of coagulant Moringa oleifera Lectin and its effect on hemostatic parameters. **Int J Biol Macromol**, 58, p. 31-36, Jul 2013.

MACEDO, M. L.; OLIVEIRA, C. F.; OLIVEIRA, C. T. Insecticidal activity of plant lectins and potential application in crop protection. **Molecules**, 20, n. 2, p. 2014-2033, Jan 2015.

MAPA. **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Sanidade de Caprinos e Ovinos**. 2017. Disponível em: www.agricultura.gov.br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/sanidade-de-caprinos-e-ovinos. Acesso em: 22 de Janeiro.

MARTIN, R. J. Modes of action of anthelmintic drugs. **Vet J**, 154, n. 1, p. 11-34, Jul 1997.

MARTÍNEZ-ORTÍZ-DE-MONTELLANO, C.; ARROYO-LÓPEZ, C.; FOURQUAUX, I.; TORRES-ACOSTA, J. F. *et al.* Scanning electron microscopy of Haemonchus contortus exposed to tannin-rich plants under in vivo and in vitro conditions. **Exp Parasitol**, 133, n. 3, p. 281-286, Mar 2013.

MARTÍNEZ-ORTÍZ-DE-MONTELLANO, C.; VARGAS-MAGAÑA, J. J.; CANUL-KU, H. L.; MIRANDA-SOBERANIS, R. *et al.* Effect of a tropical tannin-rich plant Lysiloma latisiliquum on adult populations of Haemonchus contortus in sheep. **Vet Parasitol**, 172, n. 3-4, p. 283-290, Sep 2010.

MCKELLAR, Q. A. Ecotoxicology and residues of anthelmintic compounds. **Vet Parasitol**, 72, n. 3-4, p. 413-426; discussion 426-435, Nov 1997.

MCKELLAR, Q. A.; JACKSON, F. Veterinary anthelmintics: old and new. **Trends Parasitol**, 20, n. 10, p. 456-461, Oct 2004.

MEDEIROS, M. L. S.; MOURA, M. C.; NAPOLEAO, T. H.; PAIVA, P. M. G. *et al.* Nematicidal activity of a water soluble lectin from seeds of *Moringa oleifera*. **Int J Biol Macromol**, 108, p. 782-789, Mar 2018.

MEDEIROS, M. L. S.; SILVA, M. D. C. **Parasitismo gastrintestinal de pequenos ruminantes x ação nematicida de uma proteína de *Moringa oleifera***. Mossoró - RN, EDUERN: 2019. 97p.

MEDEIROS, M. L. S.; ALVES, R. R. V.; OLIVEIRA, B. F.; NAPOLEÃO, T, H. *et al. In vitro* effects of *Moringa oleifera* seed lectins on *Haemonchus contortus* in larval and adult stages. **Exp Parasitol**, 218, Nov 2020.

MEDEIROS, M. L. S.; ALVES, R. V.; NAPOLEÃO, T. H.; PAIVA, P. M. G. *et al.* Anthelmintic effect of a water soluble *Moringa oleifera* lectin in rodents experimentally infected with *Haemonchus contortus.* **Parasitol Int***,* 92, Fev 2023.

MELO, A. C. F. L.; BEVILAQUA, C. M. L. Resistência anti-helmíntica em nematóides de pequenos ruminantes: uma revisão. **Ciência Animal**, 12, n. 1, 2002.

MELO, A. C. F. L.; BEVILAQUA, C. M. L. Abordagem genética da resistência anti-helmíntica em Haemonchus contortus. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, 100, p. 141-146, 2005.

MITCHELL, C. A.; RAMESSAR, K.; O'KEEFE, B. R. Antiviral lectins: Selective inhibitors of viral entry. **Antiviral Res**, 142, p. 37-54, 06 2017.

MITREVA, M.; JASMER, D. P.; ZARLENGA, D. S.; WANG, Z. *et al.* The draft genome of the parasitic nematode Trichinella spiralis. **Nat Genet**, 43, n. 3, p. 228-235, Mar 2011.

MONTE, L. G.; SANTI-GADELHA, T.; REIS, L. B.; BRAGANHOL, E. *et al.* Lectin of Abelmoschus esculentus (okra) promotes selective antitumor effects in human breast cancer cells. **Biotechnol Lett**, 36, n. 3, p. 461-469, Mar 2014.

MOURA, K. S.; SILVA, H. R.; DORNELLES, L. P.; COELHO, L. C. *et al.* Coagulant Activity of Water-Soluble Moringa oleifera Lectin Is Linked to Lowering of Electrical Resistance and Inhibited by Monosaccharides and Magnesium Ions. **Appl Biochem Biotechnol**, 180, n. 7, p. 1361-1371, Dec 2016.

MOURA, M. C.; NAPOLEÃO, T. H.; CORIOLANO, M. C.; PAIVA, P. M. *et al.* Water-soluble Moringa oleifera lectin interferes with growth, survival and cell permeability of corrosive and pathogenic bacteria. **J Appl Microbiol**, 119, n. 3, p. 666-676, Sep 2015.

MOURA, M. C.; TRENTIN, D. S.; NAPOLEÃO, T. H.; PRIMON-BARROS, M. *et al.* Multi-effect of the water-soluble Moringa oleifera lectin against Serratia marcescens and Bacillus sp.: antibacterial, antibiofilm and anti-adhesive properties. **J Appl Microbiol**, 123, n. 4, p. 861-874, Oct 2017.

NCBI. **NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. *Haemonchus contortus* Genome sequencing (barber pole worm)**. 2019. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/PRJEB506. Acesso em: January 22.

ODA, Y.; MINAMI, K.; ICHIDA, S.; AONUMA, S. A new agglutinin from the Tulipa gesneriana bulbs. **Eur J Biochem**, 165, n. 2, p. 297-302, Jun 1987.

OLIVEIRA, C. F. R.; LUZ, L. A.; PAIVA, P. M. G.; COELHO, L. C. B. B. *et al.* Evaluation of seed coagulant *Moringa oleifera* lectin (cMoL) as a bioinsecticidal tool with potential for the control of insects. **Process Biochemistry**, 46, n. 2, p. 498-504, Feb 2011.

OLIVEIRA, A. P. S.; SILVA, L. L. S.; LIMA, T. A.; PONTUAL, E. V. *et al.* Biotechnological value of *Moringa oleifera* seed cake as source of insecticidal lectin against *Aedes aegypti.* **Process Biochemistry***, 51, p. 1683-1690, Oct 2023.*

OLIVEIRA, A. P. S.; ANGRA-NETO, A. C.; PONTUAL, E. V.; LIMA, T. A. *et al.* Evaluation of the insecticidal activity of *Moringa oleifera* seed extract and lectin (WSMoL) against *Sitophilus zeamais.* Journal of Stored Products Research, 87, 101615, May 2020.

OLIVEIRA, A. P. S.; LIMA, T. A.; PAZ, N. V. N.; COELHO, L. C. B. B. *et al.,* A termiticidal and high denaturation-resistant lectin from *Moringa oleifera* seed cake. Journal of Natural Pesticide Research, 5, 100040, Sept 2023.

OSTLIND, D. A.; MICKLE, W. G.; SMITH, S.; EWANCIW, D. V. *et al.* Efficacy of ivermectin versus dual infections of Haemonchus contortus and Heligmosomoides polygyrus in the mouse. **J Parasitol**, 99, n. 1, p. 168-169, Feb 2013.

PAGE, A. P.; STEPEK, G.; WINTER, A. D.; PERTAB, D. Enzymology of the nematode cuticle: A potential drug target? **Int J Parasitol Drugs Drug Resist**, 4, n. 2, p. 133-141, Aug 2014.

PAIVA, P. M. G.; SANTANA, G. M. S.; SOUZA, I. F. A. C.; ALBUQUERQUE, L. P. *et al.* Effect of lectins from Opuntia ficus indica cladodes and Moringa oleiferaseeds on survival of Nasutitermes corniger. **International Biodeterioration & Biodegradation**, 65, n. 7, p. 982-989, Oct 2011.

PATRIOTA, L. L. S.; LIMA, B. R. F.; MARINHO, A. O.; COSTA, J. A. *et al.* The anxiolytic-like activity of water-soluble *Moringa oleifera* Lam. lectin is mediated via serotoninergic, noradrenergic, and dopaminergic neurotransmission. Brain Disorders, 9,100066, Mar 2023.

PEUMANS, W. J.; VAN DAMME, E. J. Lectins as plant defense proteins. **Plant Physiol**, 109, n. 2, p. 347-352, Oct 1995.

PONTUAL, E. V.; DE LIMA SANTOS, N. D.; DE MOURA, M. C.; COELHO, L. C. *et al.* Trypsin inhibitor from Moringa oleifera flowers interferes with survival and development of Aedes aegypti larvae and kills bacteria inhabitant of larvae midgut. **Parasitol Res**, 113, n. 2, p. 727-733, Feb 2014.

PRESTON, S.; JABBAR, A.; GASSER, R. B. A perspective on genomic-guided anthelmintic discovery and repurposing using Haemonchus contortus. **Infect Genet Evol**, 40, p. 368-373, 06 2016.

PRICE, M. L. The M*oringa oleifera* tree. *ECHO Technical Note* 2007.

ROEBER, F.; JEX, A. R.; GASSER, R. B. Impact of gastrointestinal parasitic nematodes of sheep, and the role of advanced molecular tools for exploring epidemiology and drug resistance - an Australian perspective. **Parasit Vectors**, 6, p. 153, May 2013.

ROLIM, L. A.; MACÊDO, M. F.; SISENANDO, H. A.; NAPOLEÃO, T. H. *et al.* Genotoxicity evaluation of Moringa oleifera seed extract and lectin. **J Food Sci**, 76, n. 2, p. T53-58, Mar 2011.

RÍOS-DE ÁLVAREZ, L. **Mechanisms of action of plant secondary metabolites and their effect on the immune response of parasitised sheep**. 2009. 188 f. (Doctor) -, The University of Edinburgh.

RÍOS-DE ÁLVAREZ, L.; JACKSON, F.; GREER, A.; BARTLEY, Y. *et al.* In vitro screening of plant lectins and tropical plant extracts for anthelmintic properties. **Vet Parasitol**, 186, n. 3-4, p. 390-398, May 2012.

SANTOS, A. F. S.; ARGOLO, A. C.; COELHO, L. C.; PAIVA, P. M. Detection of water soluble lectin and antioxidant component from *Moringa oleifera* seeds. **Water Res**, 39, n. 6, p. 975-980, Mar 2005.

SANTOS, A. F. S.; LUZ, L. A.; ARGOLO, A. C. C.; TEIXEIRA, J. A. *et al.* Isolation of a seed coagulant *Moringa oleifera* lectin. **Process Biochemistry**, 44, n. 4, p. 504-508, Apr 2009.

SANTOS, N. D.; DE MOURA, K. S.; NAPOLEÃO, T. H.; SANTOS, G. K. *et al.* Oviposition-stimulant and ovicidal activities of *Moringa oleifera* lectin on *Aedes aegypti*. **PLoS One**, 7, n. 9, p. e44840, 2012.

SANTOS, A. F. S.; SILVA, M. D. C.; NAPOLEÃO, T. H.; PAIVA, P. M. G. *et al.* Lectins: Function, structure, biological properties and potential applications. **Current Topics in Peptide and Protein Research**, 15, 2014.

SANTOS, N. D.; PAIXÃO, K. A. S.; NAPOLEÃO, T. H.; TRINDADE, P. B. *et al.* Evaluation of *Moringa oleifera* seed lectin in traps for the capture of *Aedes aegypti* eggs and adults under semi-field conditions. **Parasitol Res**, 113, n. 5, p. 1837-1842, May 2014.

SANTOS, N. D.; NAPOLEÃO, T. H.; BENEVIDES, C. A.; ALBUQUERQUE, L. P. *et al.* Effect of gamma irradiation of *Moringa oleifera* seed lectin on its larvicidal, ovicidal, and oviposition-stimulant activities against *Aedes aegypti.* South African Journal of Botany, 129, p. 3-8, Mar 2020.

SANTOS, L. M. M.; SILVA, P. M.; MOURA, M. C.; CARVALHO JUNIOR, A. R. *et al.* Anti-*Candida* activity of the water-soluble lectin from *Moringa oleifera* seeds (WSMoL). Journal of Medical Mycology, 31, 101074, Jun 2021.

SCHWARZ, E. M.; KORHONEN, P. K.; CAMPBELL, B. E.; YOUNG, N. D. *et al.* The genome and developmental transcriptome of the strongylid nematode Haemonchus contortus. **Genome Biol**, 14, n. 8, p. R89, Aug 2013.

SENDOW, J. ***Haemonchus contortus***. Animal Diversity Web, 2003. Disponível em: https://animaldiversity.org/accounts/Haemonchus_contortus/. Acesso em: January 22.

SHARON, N. Lectins: carbohydrate-specific reagents and biological recognition molecules. **J Biol Chem**, 282, n. 5, p. 2753-2764, Feb 2007.

SIMPLÍCIO, A. A.; WANDER, A. E.; LEITE, E. R.; LOPES, E. A. **A caprino-ovinocultura de corte como alternativa de geração de emprego e renda**. 1ª ed. Sobral: Embrapa Caprinos: 2003. 44 p.

SOTOMAIOR, C. S.; MORAES, F. R.; SOUZA, F. P.; MILCZEWSKI, V. *et al.* **Parasitoses gastrintestinais dos Ovinos e Caprinos: alternativas de controle**. Curitiba: Instituto Emater: 2009. 36 p.

SPRENGER, L. K.; AMARAL, C. H.; LEITE FILHO, R. V.; AGUIAR, T. N. *et al.* Eficácia do Fosfato de Levamisol em Nematóides Gastrintestinais de Caprinos e Ovinos. **Archives of Veterinary Science**, 18, n. 1, p. 29-39, 2013.

TANG, Y. T.; GAO, X.; ROSA, B. A.; ABUBUCKER, S. *et al.* Genome of the human hookworm Necator americanus. **Nat Genet**, 46, n. 3, p. 261-269, Mar 2014.

VAN DAMME, E. J. M.; PEUMANS, W. J.; BARRE, A.; ROUGÉ, P. Plant Lectins: A Composite of Several Distinct Families of Structurally and Evolutionary Related Proteins with Diverse Biological Roles. **Critical Reviews in Plant Sciences**, 17, n. 6, p. 575-692, 1998.

VERA-NUÑEZ, N.; GUIRÃO, A. R. Y.; SILVA, J. D. F.; RAMOS, I. P. *et al.* Water-soluble lectin (WSMoL) from *Moringa oleifera* seeds treatment recovers glycemic levels and improves left ventricular ejection fraction on Type-2 Diabetes mice model. Anais da Academia Brasileira de Ciências, 93, 2021.

VIEIRA, L. S. **Endoparasitoses gastrintestinais em caprinos e ovinos**. Sobral: Embrapa Caprinos: 2005. 32 p. (Série Documentos /Embrapa Caprinos.

WORBS, S.; SKIBA, M.; SÖDERSTRÖM, M.; RAPINOJA, M. L. *et al.* Characterization of Ricin and R. communis Agglutinin Reference Materials. **Toxins (Basel)**, 7, n. 12, p. 4906-4934, Nov 2015.

YADAV, J.; SHARMA, S. K.; SINGH, L.; SINGH, T. AN OVERVIEW ON MORINGA OLEIFERA: A POTENTIAL MEDICINAL HERB. **Journal of Drug Discovery and Therapeutics**, 1, n. 7, p. 100-105, Jul 2013.

YONG, H. S.; EAMSOBHANA, P.; SONG, S. L.; PRASARTVIT, A. *et al.* Molecular phylogeography of *Angiostrongylus cantonensis* (Nematoda: Angiostrongylidae) and genetic relationships with congeners using cytochrome b gene marker. **Acta Trop**, 148, p. 66-71, Aug 2015.

YURRE, A. R.; SILVA, J. D. F.; TORRES, M. K. S.; MARTINS, E. L. et al. Avaliação dos Efeitos Cardíacos de Lectina Solúvel em Água (WSMoL) de Sementes de Moringa Oleifera. **Arq Bras Cardiol**, 114, p. 1029-1037, Jun 2020.

ZANETTI, G. D. **Lectina dos rizomas de A*rundo donax L.*: purificação, caracterização, propriedades, imunohistoquimica e separação das isoformas**. 2007. 262 f. (Doutorado) -, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRS. Porto Alegre-RS.

ZHU, X. Q.; KORHONEN, P. K.; CAI, H.; YOUNG, N. D. *et al.* Genetic blueprint of the zoonotic pathogen Toxocara canis. **Nat Commun**, 6, p. 6145, Feb 2015.

MÁRIO LUAN SILVA DE MEDEIROS: Bacharel em Biotecnologia pela Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA) e Biólogo Licenciado (Claretiano – Centro Universitário), iniciou a sua trajetória na pesquisa científica com a investigação de aplicações biotecnológicas de bioprodutos de origem natural; Especialista em Biotecnologia (Universidade Católica Dom Bosco - UCDB), Mestre e Doutor em Bioquímica e Biologia Molecular (Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN). Publicou trabalhos de circulação nacional e internacional e já recebeu prêmios de mérito acadêmico. Atualmente, é Professor do Ensino Superior, fazendo parte de grupos de pesquisa que visam à bioprospecção de lectinas com atividades biológicas, e na área de ciências da saúde.

ÍNDICE REMISSIVO

N

P

S

V

W

AÇÃO NEMATICIDA DE LECTINAS DE *Moringa oleifera*

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

@atenaeditora

www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Ano 2023

AÇÃO NEMATICIDA DE

LECTINAS DE *Moringa oleifera*

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Ano 2023